



de Alcalá
COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **RODRÍGUEZ CRUZ, MARÍA ISABEL**
D.N.I./PASAPORTE: ****3798B

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DEPARTAMENTO DE: **CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 16/12/2016, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **MANUEL SÁNCHEZ CHAPADO // MARÍA DEL CARMEN SANTIAGO MARTÍN**.

Sobre el siguiente tema: *DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS EN EL TUMOR DE TRACTO URINARIO SUPERIOR*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, 16 de DICIEMBRE de 2016

EL PRESIDENTE

Fdo.: F. Y. BURGOS

EL SECRETARIO

Fdo.: C. Sánchez Chapado

EL VOCAL

Fdo.: Fco. JAVIER ORTIZ VILLO

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: [Firma]

Con fecha 21 de diciembre de 2016 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

[Firma]

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

Con fecha 21 de diciembre de 2023, se realizó una visita de inspección a la obra de construcción del edificio de la Universidad de la Amazonia, ubicada en la zona de la ciudad de Iquitos, Perú. El objetivo de esta visita fue verificar el avance de los trabajos y la calidad de los materiales utilizados. Se encontró que los trabajos están avanzando de acuerdo a lo programado y que los materiales utilizados son de buena calidad. Se recomienda continuar con los trabajos de acuerdo a lo programado y mantener la calidad de los materiales utilizados.

☒ Se cumplió con lo programado.
☐ No se cumplió con lo programado.

El presente informe es de carácter confidencial.



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 21 de diciembre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *RODRÍGUEZ CRUZ, MARÍA ISABEL*, el día 16 de diciembre de 2016, titulada *DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS EN EL TUMOR DE TRACTO URINARIO SUPERIOR*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 21 de diciembre de 2016
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO




Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: RODRÍGUEZ CRUZ, MARÍA ISABEL

Secretario del Tribunal: CARLOS SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

Directores de Tesis: MANUEL SÁNCHEZ CHAPADO // MARÍA DEL CARMEN SANTIAGO MARTÍN



Universidad
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA
SALUD
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS
MÉDICAS Y SOCIALES
Campus Universitario
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)
Tel. 91 885 4881-4539
Fax: 91 885 4714
E-mail: dpto.cirumedsoc@uah.es

D. MANUEL SÁNCHEZ CHAPADO, Catedrático de Universidad, del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá,

Y

Dña. MARÍA DEL CARMEN SANTIAGO MARTÍN, Facultativo del Área de Cirugía del Hospital Universitario Príncipe de Asturias

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS EN EL TUMOR DE TRACTO URINARIO SUPERIOR" realizado por **Dña. María Isabel Rodríguez Cruz** reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintisiete de septiembre de dos mil dieciséis



D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **Dña. María Isabel Rodríguez Cruz** titulado "DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS EN EL TUMOR DE TRACTO URINARIO SUPERIOR" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintisiete de septiembre de dos mil dieciséis.





Universidad
de Alcalá

Doctorado en Ciencias de la Salud

**DESARROLLO DE MODELOS
PREDICTIVOS EN EL TUMOR DE
TRACTO URINARIO SUPERIOR**

TESIS DOCTORAL

MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ CRUZ

ALCALÁ DE HENARES, 2016

DIRECTOR: MANUEL SÁNCHEZ CHAPADO
CO-DIRECTORA: MARIA DEL CARMEN SANTIAGO MARTÍN

*A mi madre, que siempre creyó en mí y estará orgullosa allá dónde esté.
A mi padre, mi tío Arturo y mi hermano por su paciencia y el tiempo robado.*

*“Conserva lo que tienes, olvida lo que te duele.. lucha por lo que quieres.. valora lo
que posees, perdona a los que te hieren y disfruta de los que te aman”*

*Bob Marley
Músico, guitarrista y compositor (1945-1981)*

Agradecimientos:

Al Profesor Manuel Sánchez Chapado, Director de esta Tesis, a quien debo su gran ayuda para este trabajo así como la fuerza transmitida desde la universidad para mi decisión de formarme como urólogo.

A la Dra. Carmen Santiago, Codirectora de esta Tesis, por sus consejos a lo largo de mi formación y su gran colaboración con este trabajo.

A Eva Andrés y Juan Dorado, de Pertica, por su paciencia, buena predisposición y soporte estadístico sin el cual esta tesis no hubiera sido posible.

Al Dr. Luis Miguel Gómez Tejeda, Jefe de Servicio del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, quien ha colaborado con la muestra del presente estudio y siempre ha mostrado su interés y apoyo.

A todos los compañeros del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles con los que tengo o he tenido la suerte de compartir plantilla.

A mis antiguos compañeros del Hospital Príncipe de Asturias, quienes me guiaron en mis primeros pasos como urólogo.

A todos los residentes del Servicio de Urología con los que pude compartir mis años de formación, en especial a la Dra. Palacín por su ayuda para este trabajo y a la Dra. Escobar por su amistad y apoyo diario.

A las secretarías del Servicio de Urología de ambos hospitales, Carmen y Esther, por su gran predisposición.

A Juan Carlos, por animarme desde el primer día, su paciencia y por los soportes informáticos que me ha proporcionado.

A todos los que han hecho posible la realización de esta tesis: Muchas gracias

ABREVIATURAS

AH: Alcalá de Henares.

ASA: American Society of Anesthesiologists.

BCG: Bacillo calmette Guerin.

BOE: Boletín oficial del estado.

DE: Desviación estándar.

DM: diabetes mellitus.

D NLR : cociente neutrófilos, derivados y linfocitos

CIS: carcinoma in situ.

Cm: Centímetros.

Cr: Creatinina.

EAU: European Association of Urology.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

EEUU: Estados Unidos.

Estadio pN: estadio N (node) patológico.

Estadio pT: estadio T (tumoral) patológico.

FISH: Hibridación in situ con fluorescencia.

FP: Factores pronósticos.

FRA: Fracaso renal agudo.

HA: Hospital de Ávila.

HTA: Hipertensión arterial.

HR: Hazard ratio.

HUPA: Hospital Universitario Príncipe de Asturias

IAM: Infarto agudo de miocardio.

I Harrell: Índice de Harrell.

IC: Intervalo de confianza.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

IIQ: Intervalo intercuartílico.

IMS: Inestabilidades microsatélites.

IP: Índice pronóstico.

KM: Kaplan Meier.

MSH2: Complejo histocompatibilidad tipo 2.

MX: metastásico / metástasis.

NFU: Nefroureterectomía.

OMS: Organización mundial de la salud.

P: Probabilidad.

QX: Quirúrgicos.

QT: Quimioterapia.

RMN: Resonancia magnética.

RX: Radiológica.

RT: Radioterapia.

SCE: Supervivencia cáncer específica.

SG: Supervivencia global.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

TC: Tomografía computarizada.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

Tis: Tumor in situ.

TNM: Tumor, ganglios y metástasis

TTUS: tumores de tracto urotelio superior

TUS: Tracto urinario superior.

UIV: Urografía intravenosa.

URS: Ureterorrenoscopia.

INDICE

Pág.

I. INTRODUCCION.....	3
1. A. Tumores del tracto urinario superior.....	3
1. A. 1. Epidemiología.....	3
1. A. 2. Factores de riesgo.....	4
1. A.3. Tipos histológicos y clasificación.....	5
1. A. 3.1. Tipos histológicos.....	5
1. A. 3.2. Clasificación.....	6
1. A. 3.3. Grado tumoral.....	7
1. A. 4. Presentación clínica.....	8
1. A. 5. Métodos diagnósticos.....	8
1. A. 5.1. Pruebas de imagen.....	8
1. A. 5.2. Cistoscopia y citología urinaria.....	8
1. A. 5.3. Ureteroscopia diagnóstica.....	9
1. A. 6. Tratamiento.....	9
1. A. 6. 1. Enfermedad localizada.....	9
1. A. 6 .2. Tratamiento de la enfermedad avanzada.....	11
1. A. 6. 2. 1. Quimioterapia.....	11
1. A. 6. 2. 2. Radioterapia.....	12
1. A. 7. Seguimiento.....	12
1. B. Factores pronósticos en el cáncer. Valoraciones predictivas...	13
1. B. 1. Concepto general de factor pronóstico.....	13
1. B. 2. Tipos de factores pronósticos.....	13
1. B. 2.1. FP relacionados con el paciente.....	13
1. B. 2.2. FP relacionados con la neoplasia.....	13
1. B. 2.3. FP relacionados con el tratamiento.....	14
1. B. 3. Formas de considerar a la variable factor pronóstico.....	14

1. B. 4. Modelos predictivos: Nomogramas con valor predictivo de progresión y supervivencia.....	14
1. C. Pronóstico de los tumores de urotelio superior.....	15
1. C. 1. Factores pronósticos.....	15
1. C. 1. 1. Factores pronósticos preoperatorios.....	15
1. C. 1. 2. Factores pronósticos postoperatorios.....	16
1. C. 2. Modelos predictivos en TTUS.....	17
1. C. 2. 1. Modelos preoperatorios de los tumores de tracto urinario superior.....	17
1. C. 2. 2. Modelos postoperatorios de los tumores de tracto urinario superior.....	18
1. C. 3. Estratificación del riesgo de Tumores de Urotelio superior..	23
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	27
1. Hipótesis.....	27
2. Objetivos.....	27
2.1. Primario.....	27
2.2. Secundarios.....	27
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
1. Diseño del estudio.....	31
2. Población a estudio: inclusiones, pérdidas y exclusiones.....	31
3. Descripción de las variables estudiadas.....	32
3.1. Variables independientes.....	32
3.1.1. Demográficas.....	32
3.1.2. Hábitos tóxicos.....	32
3.1.3. Enfermedades y comorbilidad asociada.....	33
3.1.4. Estado general.....	34
3.1.5. Pruebas diagnósticas realizadas.....	34
3.2. Variables asociadas al tumor.....	34
3.2.1. Relacionadas con pruebas de imagen.....	34
3.2.2. TNM según la clasificación de 2009.....	35

3.2.3. Variables patológicas.....	35
3.3. Variables asociadas al tratamiento realizado.....	35
3.3.1. Técnicas quirúrgicas.....	35
3.3.2. Complicaciones post-quirúrgicas.....	36
3.4. Variables asociadas al seguimiento y progresión tumoral...	36
4. Metodología de obtención de datos.....	37
5. Análisis estadístico.....	37
5.1. Comparación de cohortes.....	38
5.2. Análisis descriptivo.....	38
5.3. Análisis univariante de los desenlaces clínicos.....	38
5.4. Análisis multivariante de los desenlaces clínicos.....	39
5.5. Aplicación de los nomogramas pronósticos a la serie estudiada.....	39
5.6. Valoración de la capacidad predictiva de los modelos creados.	40
IV. RESULTADOS.....	43
1. Homogeneidad de las cohortes.....	43
2. Descripción de la muestra.....	44
2.1. Datos asociados al paciente.....	44
2.1.1. Demográficos.....	44
2.1.1.1. Sexo.....	44
2.1.1.2. Edad.....	44
2.1.2. Hábitos tóxicos.....	44
2.1.2.1. Tabaco.....	44
2.1.2.2. Exposición ocupacional.....	44
2.1.3. Enfermedades.....	45
2.1.3.1. Enfermedades no neoplásicas.....	45
2.1.3.2. Enfermedades neoplásicas.....	45
2.1.3.3. Escala ECOG.....	45
2.1.4. Estado general.....	46
2.1.4.1. Síntomas de presentación.....	46

2.1.5. Pruebas diagnósticas realizadas.....	46
2.1.5.1. Pruebas de imagen.....	47
2.1.5.2. Función renal.....	47
2.1.5.3. Citología de orina.....	48
2.1.5.4. Cistoscopia y/o citología selectiva.....	48
2.2. Variables asociadas al tumor.....	48
2.2.1. Hallazgos en pruebas de imagen.....	48
2.2.1.1. Afectación ganglionar.....	49
2.2.1.2. Afectación metastásica.....	49
2.2.1.3. Tamaño del tumor.....	49
2.2.1.4. Hidronefrosis.....	49
2.2.1.5. Lateralidad del tumor.....	49
2.2.1.6. Anulación funcional renal.....	50
2.2.2. Variables patológicas.....	50
2.2.2.1. Tipos histológicos.....	50
2.2.2.2. Tamaño tumoral.....	50
2.2.2.3. Grado citológico.....	50
2.2.2.4. Necrosis tumoral.....	51
2.2.2.5. Multifocalidad.....	51
2.2.2.6. Localización del tumor.....	51
2.2.2.7. Infiltración linfovascular.....	51
2.2.2.8. Crecimiento celular.....	52
2.2.2.9. TNM.....	52
2.2.2.10. Carcinoma in situ.....	53
2.2.2.11. Afectación márgenes quirúrgicos.....	53
2.2.2.12. Diferenciación escamosa.....	53
2.3. Datos asociados al tratamiento.....	54
2.3.1. Demora quirúrgica mayor de 90 días.....	54
2.3.2. Técnicas quirúrgicas.....	54
2.3.3. Complicaciones postquirúrgicas.....	54

2.3.4. Transfusión sanguínea.....	55
2.4. Variables asociadas al seguimiento y progresión tumoral.....	55
2.4.1. Progresión tumoral.....	55
2.4.1.1. Recidiva local.....	56
2.4.1.2. Metástasis a distancia.....	56
2.4.1.3. Recidiva local y metástasis.....	56
2.4.2. Exéresis de la recidiva local.....	56
2.4.3. Quimioterapia / Radioterapia adyuvante.....	56
2.4.4. Recidiva vesical durante el seguimiento.....	56
2.4.5. Quimioterapia metastásica.....	56
2.4.6. Muerte por cualquier causa.....	57
2.4.7. Muerte cáncer-específica.....	57
3. Supervivencia global.....	60
3.1. Datos asociados al paciente.....	60
3.1.1. Demográficos.....	60
3.1.1.1. Sexo.....	60
3.1.1.2. Edad.....	60
3.1.2. Hábitos tóxicos.....	61
3.1.2.1. Tabaco.....	61
3.1.3. Enfermedades.....	61
3.1.3.1. Enfermedades no neoplásicas.....	62
3.1.3.2. Enfermedades neoplásicas.....	62
3.1.3.2.1. Antecedente de tumor vesical.....	62
3.1.3.3. Escala ECOG.....	62
3.1.4. Estado general.....	63
3.1.5. Pruebas diagnósticas realizadas.....	64
3.1.5.1. Función renal.....	64
3.1.5.2. Citología de orina.....	65
3.1.5.3. Tumor vesical concomitante.....	65
3.2. Variables asociadas al tumor.....	66
3.2.1. Hallazgos en pruebas de imagen.....	66

3.2.1.1. Afectación ganglionar radiológica.....	66
3.2.1.2. Tamaño radiológico.....	67
3.2.1.3. Hidronefrosis.....	67
3.2.1.4. Lateralidad del tumor.....	67
3.2.1.5. Anulación funcional renal.....	67
3.2.2. Variables patológicas.....	67
3.2.2.1. Tamaño tumoral.....	68
3.2.2.2. Grado citológico.....	68
3.2.2.3. Necrosis tumoral patológica.....	69
3.2.2.4. Multifocalidad.....	70
3.2.2.5. Localización tumoral.....	70
3.2.2.6. Infiltración linfovascular.....	71
3.2.2.7. Crecimiento celular.....	71
3.2.2.8. TNM.....	72
3.2.2.9. Cis concomitante.....	74
3.2.2.10. Márgenes quirúrgicos.....	74
3.2.2.11. Diferenciación epidermoide.....	74
3.3. Variables asociadas al tratamiento.....	75
3.3.1. Demora quirúrgica mayor de 90 días.....	75
3.3.2. Técnicas quirúrgicas.....	75
3.3.3. Complicaciones postquirúrgicas.....	76
3.3.4. Transfusión sanguínea.....	77
3.4. Variables asociadas al seguimiento y progresión tumoral.....	77
3.4.1. Progresión tumoral.....	77
3.4.1.1. Recidiva local.....	78
3.4.1.2. Metástasis a distancia.....	79
3.4.2. Quimioterapia / Radioterapia adyuvante.....	80
3.4.3. Recidiva vesical durante seguimiento.....	80
4. Supervivencia cáncer específica.....	81
4.1. Datos asociados al paciente.....	81

4.1.1. Demográficos.....	81
4.1.1.1. Sexo.....	81
4.1.1.2. Edad.....	81
4.1.2. Hábitos tóxicos.....	82
4.1.2.1. Tabaco.....	82
4.1.3. Enfermedades.....	82
4.1.3.1. Enfermedades no neoplásicas.....	83
4.1.3.2. Enfermedades neoplásicas.....	83
4.1.3.2.1. Antecedente de tumor vesical.....	83
4.1.3.3. Escala ECOG.....	83
4.1.4. Estado general.....	84
4.1.5. Pruebas diagnósticas realizadas.....	84
4.1.5.1. Función renal.....	84
4.1.5.2. Citología de orina.....	85
4.1.5.3. Tumor vesical concomitante.....	85
4.2. Variables asociadas al tumor.....	85
4.2.1. Hallazgos en pruebas de imagen.....	85
4.2.1.1. Afectación ganglionar radiológica.....	85
4.2.1.2. Tamaño radiológico.....	86
4.2.1.3. Hidronefrosis.....	86
4.2.1.4. Lateralidad del tumor.....	87
4.2.1.5. Anulación funcional renal.....	87
4.2.2. Variables patológicas.....	87
4.2.2.1. Tamaño tumoral.....	87
4.2.2.2. Grado citológico.....	88
4.2.2.3. Necrosis tumoral patológica.....	89
4.2.2.4. Multifocalidad.....	90
4.2.2.5. Localización tumoral.....	91
4.2.2.6. Infiltración linfovascular.....	92
4.2.2.7. Crecimiento celular.....	92

4.2.2.8. TNM.....	93
4.2.2.9. Cis concomitante.....	95
4.2.2.10. Afectación márgenes quirúrgicos.....	95
4.2.2.11. Diferenciación epidermoide.....	95
4.3. Variables asociadas al tratamiento.....	96
4.3.1. Demora quirúrgica mayor de 90 días.....	96
4.3.2. Técnicas quirúrgicas.....	96
4.3.3. Complicaciones postquirúrgicas.....	97
4.3.4. Transfusión sanguínea.....	98
4.4. Variables asociadas al seguimiento y progresión tumoral...	99
4.4.1. Progresión tumoral.....	99
4.4.1.1. Recidiva local.....	100
4.4.1.2. Metástasis a distancia.....	101
4.4.2. Quimioterapia / Radioterapia adyuvante.....	102
4.4.3. Recidiva vesical durante seguimiento.....	102
5. Supervivencia libre de enfermedad.....	103
5.1. Datos asociados al paciente.....	103
5.1.1. Demográficos.....	103
5.1.1.1. Sexo.....	103
5.1.1.2. Edad.....	104
5.1.2. Hábitos tóxicos.....	104
5.1.2.1. Tabaco.....	104
5.1.3. Enfermedades.....	104
5.1.3.1. Enfermedades no neoplásicas.....	105
5.1.3.2. Enfermedades neoplásicas.....	105
5.1.3.2.1. Antecedente de tumor vesical.....	105
5.1.3.3. Escala ECOG.....	105
5.1.4. Estado general.....	106
5.1.5. Pruebas diagnósticas realizadas.....	107
5.1.5.1. Función renal.....	107

5.1.5.2. Citología de orina.....	107
5.1.5.3. Tumor vesical concomitante.....	108
5.2. Variables asociadas al tumor.....	108
5.2.1. Hallazgos en pruebas de imagen.....	108
5.2.1.1. Afectación ganglionar radiológica.....	109
5.2.1.2. Tamaño radiológico.....	109
5.2.1.3. Hidronefrosis.....	110
5.2.1.4. Lateralidad del tumor.....	110
5.2.1.5. Anulación funcional renal.....	110
5.2.2. Variables patológicas.....	110
5.2.2.1. Tamaño tumoral.....	110
5.2.2.2. Grado citológico.....	111
5.2.2.3. Necrosis tumoral patológica.....	112
5.2.2.4. Multifocalidad.....	113
5.2.2.5. Localización tumoral.....	113
5.2.2.6. Infiltración linfovascular.....	114
5.2.2.7. Crecimiento celular.....	114
5.2.2.8. TNM.....	115
5.2.2.9. Cis concomitante.....	117
5.2.2.10. Afectación márgenes quirúrgicos.....	117
5.2.2.11. Diferenciación epidermoide.....	117
5.3. Variables asociadas al tratamiento.....	118
5.3.1. Demora quirúrgica mayor de 90 días.....	118
5.3.2. Técnicas quirúrgicas.....	118
5.3.3. Complicaciones postquirúrgicas.....	119
5.3.4. Transfusión sanguínea.....	119
5.4. Variables asociadas al seguimiento y progresión tumoral.....	120
5.4.1. Quimioterapia / Radioterapia adyuvante.....	120
5.4.2. Recidiva vesical durante seguimiento.....	121
6. Desarrollo modelos predictivos.....	122

6.1.	Modelo predictivo de SG.....	122
6.1.1.	Valoración de la predicción del modelo de supervivencia global.....	124
6.2.	Modelo predictivo de SCE.....	126
6.2.1.	Valoración de la predicción del modelo de supervivencia cáncer específica.....	128
6.3.	Modelo predictivo de SLE.....	130
6.3.1.	Valoración de la predicción del modelo de supervivencia libre de enfermedad.....	132
7.	Evaluación de la capacidad predictiva de modelos previos.....	134
7.1.	Nomograma de Yates.....	134
7.2.	Nomograma de Cha.....	135
V.	DISCUSION.....	139
1.	Características de la muestra.....	139
1.1.	Población a estudio.....	139
1.2.	Análisis descriptivo.....	140
2.	Factores pronósticos en los TTUS para la creación de los modelos Predictivos.....	142
3.	Creación de los modelos.....	145
3.1.	Calibración y discriminación de los modelos.....	146
4.	Supervivencia global, cáncer específica y libre de enfermedad. Factores pronósticos de los modelos.....	147
4.1.	Factores pronósticos del modelo predictivo de SG.....	148
4.2.	Factores pronósticos del modelo predictivo de SCE.....	149
4.3.	Factores pronósticos del modelo predictivo de SLE.....	150
5.	Representación de los modelos predictivos.....	152
6.	Aplicabilidad de modelos previos.....	153
6.1.	Modelo predictivo de Yates 2012.....	154
6.2.	Modelo predictivo de Cha 2012.....	155
7.	Limitaciones y fortalezas del estudio.....	155
7.1.	Limitaciones del estudio.....	155
7.2.	Fortalezas.....	156
8.	Implicaciones clínicas y futuras.....	157
VI.	CONCLUSIONES.....	161
VII.	BIBLIOGRAFIA.....	165

INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Seguimiento de los tumores del tracto urinario superior.....	12
Figura 2. Diagrama de flujo de pacientes.....	32
Figura 3. Distribución de pacientes según síntomas de presentación.....	46
Figura 4. Distribución del Grado citológico.....	51
Figura 5. Distribución de estadio T.....	53
Figura.6 Distribución de casos por muerte global.....	57
Figura 7. Distribución de muerte cáncer específica.....	58
Figura 8. Curva de K-M inverso.....	59
Figura 9. Supervivencia global de la serie.....	60
Figura 10. Curva de supervivencia global en función de la edad.....	61
Figura 11. Curva de supervivencia global en función del ECOG.....	63
Figura 12. Curva de supervivencia global en función del síndrome Constitucional.....	64
Figura 13. Curva de supervivencia global en función de la creatinina Preoperatoria.....	65
Figura 14. Curva de supervivencia global en función de la afectación ganglionar radiológica.....	66
Figura 15. Curva de supervivencia global en función del tamaño tumoral patológico >3 cm.....	68
Figura 16. Curva de supervivencia global en función del grado citológico...	69
Figura 17. Curva de supervivencia global en función de la necrosis tumoral patológica.....	70
Figura 18. Curva de supervivencia global en función de la infiltración Linfovascular.....	71
Figura 19. Curva de supervivencia global en función del crecimiento Celular.....	72
Figura 20. Curva de supervivencia global en función del estadio T.....	73

Figura 21. Curva de supervivencia global en función del estadio N.....	74
Figura 22. Curva de supervivencia global en función de las complicaciones Clavien.....	76
Figura 23. Curva de supervivencia global en función de la transfusión sanguínea.....	77
Figura 24. Curva de supervivencia global en función de la progresión tumoral.....	78
Figura 25. Curva de supervivencia global en función de la recidiva local..	79
Figura 26. Curva de supervivencia global en función de las metástasis a distancia.....	80
Figura 27. Supervivencia cáncer específica de la serie.....	81
Figura 28. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la edad.....	82
Figura 29. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la afectación ganglionar radiológica.....	86
Figura 30. Curva de supervivencia cáncer específica en función del tamaño patológico > 3 cm.....	88
Figura 31. Curva de supervivencia cáncer específica en función del grado citológico.....	89
Figura 32. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la necrosis tumoral patológica.....	90
Figura 33. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la multifocalidad.....	91
Figura 34. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la infiltración linfoscavular.....	92
Figura 35. Curva de supervivencia cáncer específica en función del crecimiento celular.....	93
Figura 36. Curva de supervivencia cáncer específica en función del estadio T.....	94
Figura 37. Curva de supervivencia cáncer específica en función del	

estadio N.....	95
Figura 38. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la linfadenectomía.....	97
Figura 39. Curva de supervivencia cáncer específica en función de las complicaciones Clavien.....	98
Figura 40. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la transfusión sanguínea.....	99
Figura 41. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la progresión tumoral.....	100
Figura 42. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la recidiva local.....	101
Figura 43. Curva de supervivencia cáncer específica en función de las metástasis a distancia.....	102
Figura 44. Supervivencia libre de enfermedad de la serie.....	103
Figura 45. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del sexo.....	104
Figura 46. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del dolor lumbar.....	107
Figura 47. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la citología de orina.....	108
Figura 48. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar radiológica.....	109
Figura 49. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del tamaño tumoral patológico > 3 cm.....	111
Figura 50. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del grado citológico.....	112
Figura 51. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la necrosis tumoral patológica.....	113
Figura 52. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la infiltración linfovascular.....	114

Figura 53. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del crecimiento celular.....	115
Figura 54. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del estadio T.....	116
Figura 55. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del Estadio N.....	117
Figura 56. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de las complicaciones Clavien.....	119
Figura 57. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la transfusión sanguínea.....	120
Figura 58. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del tratamiento adyuvante.....	121
Figura 59. Nomograma final para predecir supervivencia global.....	124
Figura 60. Curva de supervivencia global real a 5 y 10 años.....	125
Figura 61. Curva de supervivencia global creada por el modelo a 5 y 10 años.....	125
Figura 62. Nomograma predictivo de la SCE.....	128
Figura 63. Curva de supervivencia cáncer específica real a 5 y 10 años....	129
Figura 64. Curva de supervivencia cáncer específica creada por el modelo a 5 y 10 años.....	129
Figura 65. Nomograma predictivo de SLE.....	132
Figura 66. Curva de supervivencia libre de enfermedad real a 5 y 10 años.....	133
Figura 67. Curva de supervivencia libre de enfermedad creada por el modelo a 5 y 10 años.....	133
Figura 68. Curvas de calibración real y creada por el modelo de SCE.....	146
Figura 69. Nomograma predictivo de SCE para el ejemplo. Puntuación por variables.....	152
Figura 70. Nomograma predictivo de SCE para el ejemplo. Puntuación total y supervivencia calculada.....	153

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Modelos predictivos preoperatorios.....	18
Tabla 2. Modelos predictivos con variables moleculares o citogenéticos...	19
Tabla 3. Modelos predictivos postoperatorios.....	21
Tabla 4. Estratificación del riesgo de TTUS.....	24
Tabla 5. Clasificación ECOG.....	33
Tabla 6. Complicaciones de Clavien-Dindo.....	36
Tabla 7. Datos descriptivos de ambos centros.....	43
Tabla 8. Distribución de datos demográficos y hábitos tóxicos.....	45
Tabla 9. Distribución de patologías concomitantes.....	45
Tabla 10. Distribución de Escala ECOG.....	45
Tabla 11. Distribución de pacientes sintomáticos.....	46
Tabla 12. Distribución de pacientes diagnosticados por imagen.....	47
Tabla 13. Función renal alterada antes y después de la intervención.....	47
Tabla 14. Niveles de creatinina con su intervalo intercuartílico.....	48
Tabla 15. Distribución de la citología de orina.....	48
Tabla 16. Resultados de la cistoscopia.....	48
Tabla 17. Resultados de hallazgos en las pruebas de imagen.....	49
Tabla 18. Tipos histológicos.....	50
Tabla 19. Variables patológicas I.....	52
Tabla 20. Distribución de estadio N.....	53
Tabla 21. Variables patológicas II.....	54
Tabla 22. Técnicas quirúrgicas.	54
Tabla 23. Índice de complicaciones Clavien-Dindo.....	55
Tabla 24. Índice de transfusión sanguínea.....	55
Tabla 25. Variables asociadas al seguimiento y progresión tumoral.....	57
Tabla 26. Causas de éxitus.....	58
Tabla 27. Asociación del sexo con la SG.....	60

Tabla 28. Asociación de la edad con la SG.....	61
Tabla 29. Asociación del tabaco en forma dicotómica (fumadores o no fumadores) con la SG.....	61
Tabla 30. Asociación de HTA con la SG.....	62
Tabla 31. Asociación de obesidad con la SG.....	62
Tabla 32. Asociación de DM con la SG.....	62
Tabla 33. Asociación de enfermedades neoplásicas con la SG.....	62
Tabla 34. Asociación de tumor vesical previo con la SG.....	62
Tabla 35. Asociación de la escala ECOG con la SG.....	63
Tabla 36. Asociación de los síntomas de presentación dicotómicos con la supervivencia global.....	63
Tabla 37. Asociación de los distintos síntomas con la supervivencia global.....	64
Tabla 38. Asociación de la función renal con la SG.....	65
Tabla 39. Asociación de la citología de orina con la SG.....	65
Tabla 40. Asociación de la presencia de tumor vesical concomitante con la SG.....	66
Tabla 41. Asociación de la afectación ganglionar radiológica con la SG...	66
Tabla 42. Asociación de tamaño radiológico >3 cm con la SG.....	67
Tabla 43. Asociación de hidronefrosis con la SG.....	67
Tabla 44. Asociación de la lateralidad con la SG.....	67
Tabla 45. Asociación de la anulación renal con la SG.....	67
Tabla 46. Asociación de tamaño tumoral >1 cm con la SG.....	68
Tabla 47. Asociación del tamaño tumoral >3 cm con la SG.....	68
Tabla 48. Asociación del Grado citológico (bajo y alto) con la SG.....	69
Tabla 49. Asociación del grado citológico (I y II) con la SG.....	69
Tabla 50. Asociación de la necrosis tumoral patológica con la SG.....	69
Tabla 51. Asociación de la multifocalidad con la SG.....	70
Tabla 52. Asociación de la localización tumoral (pelvis/uréter) con la SG...	70
Tabla 53. Asociación de la localización tumoral (uréter distal frente a	

otras localizaciones) con la SG.....	71
Tabla 54. Asociación de la infiltración linfovascular con la SG.....	71
Tabla 55. Asociación del crecimiento celular con la SG.....	72
Tabla 56. Asociación del estadio T con la SG.....	72
Tabla 57. Asociación de afectación linfática con la SG.....	73
Tabla 58. Asociación de cis con la SG.....	74
Tabla 59. Asociación de los márgenes quirúrgicos con la SG.....	74
Tabla 60. Asociación de la diferenciación epidermoide con la SG.....	75
Tabla 61. Asociación de la demora quirúrgica mayor de 90 días con la SG.....	75
Tabla 62. Asociación de las técnicas quirúrgicas con la SG.....	75
Tabla 63. Asociación de la linfadenectomía con la SG.....	76
Tabla 64. Asociación de las complicaciones Clavien-Dindo con la SG....	76
Tabla 65. Asociación de la transfusión sanguínea con la SG.....	77
Tabla 66. Asociación de la progresión tumoral con la SG.....	77
Tabla 67. Asociación de la recidiva local con la SG.....	78
Tabla 68. Asociación de las metástasis a distancia con la SG.....	79
Tabla 69. Asociación de tratamientos adyuvantes con la SG.....	80
Tabla 70. Asociación de la recidiva vesical durante el seguimiento con la SG.....	80
Tabla 71. Asociación del sexo con la SCE.....	81
Tabla 72. Asociación de la edad con la SCE.....	82
Tabla 73. Asociación del tabaco en forma dicotómica con la SCE.....	82
Tabla 74. Asociación de HTA, obesidad y DM con la SCE.....	83
Tabla 75. Asociación de enfermedades neoplásicas con la SCE.....	83
Tabla 76. Asociación de tumor vesical previo con la SCE.....	83
Tabla 77. Asociación de ECOG con la SCE.....	84
Tabla 78. Asociación de los síntomas de presentación dicotómicos con la SCE.....	84
Tabla 79. Asociación de los distintos síntomas con la supervivencia	

cáncer específica.....	84
Tabla 80. Asociación de la función renal con la SCE.....	85
Tabla 81. Asociación de la citología de orina con la SCE.....	85
Tabla 82. Asociación de tumor vesical concomitante con la SCE.....	85
Tabla 83. Asociación de la afectación ganglionar radiológica con la SCE..	85
Tabla 84. Asociación de tamaño radiológico > 3 cm con la SCE.....	86
Tabla 85. Asociación de la hidronefrosis con la SCE.....	86
Tabla 86. Asociación de la lateralidad con la SCE.....	87
Tabla 87. Asociación de la anulación renal con la SCE.....	87
Tabla 88. Asociación del tamaño patológico > 1 cm con la SCE.....	87
Tabla 89. Asociación del tamaño patológico > 3 cm con la SCE.....	87
Tabla 90. Asociación del grado citológico (bajo y alto) con la SCE.....	88
Tabla 91. Asociación del grado citológico (I y II) con la SCE.....	88
Tabla 92. Asociación de la necrosis tumoral patológica con la SCE.....	89
Tabla 93. Asociación de la multifocalidad con la SCE.....	90
Tabla 94. Asociación de la localización tumoral (pelvis/uréter) con la SCE.....	91
Tabla 95. Asociación de la localización tumoral (uréter distal/otras localizaciones) con la SCE.....	91
Tabla 96. Asociación de la infiltración linfovascular con la supervivencia cáncer específica.....	92
Tabla 97. Asociación del crecimiento celular con la SCE.....	92
Tabla 98. Asociación del estadio T con la SCE.....	93
Tabla 99. Asociación de la afectación linfática con la SCE.....	94
Tabla 100. Asociación de cis con la SCE.....	95
Tabla 101. Asociación de márgenes quirúrgicos con la SCE.....	95
Tabla 102. Asociación de la diferenciación epidermoide con la SCE.....	96
Tabla 103. Asociación de la demora quirúrgica > 90 días con la SCE.....	96
Tabla 104. Asociación de las técnicas quirúrgicas con la SCE.....	96
Tabla 105. Asociación de linfadenectomía con la SCE.....	97

Tabla 106. Asociación de complicaciones Clavien con la SCE.....	97
Tabla 107. Asociación de transfusión sanguínea con la SCE.....	98
Tabla 108. Asociación de progresión tumoral con la SCE.....	99
Tabla 109. Asociación de recidiva local con la SCE.....	100
Tabla 110. Asociación de las metástasis a distancia con la SCE.....	101
Tabla 111. Asociación del tratamiento adyuvante con la SCE.....	102
Tabla 112. Asociación de la recidiva vesical durante el seguimiento con la SCE.....	102
Tabla 113. Asociación del sexo con la SLE.....	103
Tabla 114. Asociación de la edad con la SLE.....	104
Tabla 115. Asociación del tabaco en forma dicotómica con la SLE.....	104
Tabla 116. Asociación de HTA con la SLE.....	105
Tabla 117. Asociación de obesidad con la SLE.....	105
Tabla 118. Asociación de DM con la SLE.....	105
Tabla 119. Asociación de enfermedades neoplásicas con la SLE.....	105
Tabla 120. Asociación de tumor vesical previo con la SLE.....	105
Tabla 121. Asociación de la escala ECOG con la SLE.....	106
Tabla 122. Asociación de los síntomas de presentación dicotómicos con la SLE.....	106
Tabla 123. Asociación de los distintos síntomas con la SLE.....	106
Tabla 124. Asociación de la función renal con la SLE.....	107
Tabla 125. Asociación de la citología de orina con la SLE.....	108
Tabla 126. Asociación de tumor vesical concomitante con la SLE.....	108
Tabla 127. Asociación de la afectación ganglionar radiológica con la SLE.....	109
Tabla 128. Asociación del tamaño radiológico >1 cm con la SLE.....	109
Tabla 129. Asociación del tamaño radiológico >3 cm con la SLE.....	110
Tabla 130. Asociación de hidronefrosis con la SLE.....	110
Tabla 131. Asociación de la lateralidad con la SLE.....	110
Tabla 132. Asociación de la anulación renal con la SLE.	110

Tabla 133. Asociación del tamaño tumoral patológico > 1 cm con la SLE.....	111
Tabla 134. Asociación de tamaño tumoral patológico > 3 cm con la SLE..	111
Tabla 135. Asociación del grado citológico (bajo y alto) con la SLE.....	112
Tabla 136. Asociación del grado citológico (I y II) con la SLE.....	112
Tabla 137. Asociación de la necrosis tumoral patológica con la SLE.....	112
Tabla 138. Asociación de la multifocalidad con la SLE.....	113
Tabla 139. Asociación de la localización tumoral (pelvis / uréter) con la SLE.....	113
Tabla 140. Asociación de localización tumoral (uréter distal/otras localizaciones) con la SLE.....	114
Tabla 141. Asociación de la infiltración linfovascular con la SLE.....	114
Tabla 142. Asociación del crecimiento celular con la SLE.....	115
Tabla 143. Asociación del estadio T con la SLE.....	115
Tabla 144. Asociación del Estadio N con la SLE.....	116
Tabla 145. Asociación de cis con la SLE.....	117
Tabla 146. Asociación de los márgenes quirúrgicos con la SLE.....	117
Tabla 147. Asociación de la diferenciación epidermoide con la SLE.....	118
Tabla 148. Asociación de la demora quirúrgica > 90 días con la SLE.....	118
Tabla 149. Asociación de las técnicas quirúrgicas con la SLE.....	118
Tabla 150. Asociación de linfadenectomía con la SLE.....	118
Tabla 151. Asociación de las complicaciones Clavien con la SLE.....	119
Tabla 152. Asociación de la transfusión sanguínea con la SLE.....	120
Tabla 153. Asociación del tratamiento adyuvante con la SLE.....	120
Tabla 154. Asociación de la recidiva vesical durante el seguimiento con la SLE.....	121
Tabla 155. Posibles variables a incluir en el nomograma de SG.....	122
Tabla 156. Análisis multivariado de supervivencia global.....	123
Tabla 157. Índice de concordancia de Harrell del modelo predictivo de SG.....	126

Tabla 158. Posibles variables a incluir en el nomograma de SCE.....	126
Tabla 159. Análisis multivariante de supervivencia cáncer específica.....	127
Tabla 160. Índice de concordancia de Harrell del modelo predictivo de SCE.....	130
Tabla 161. Posibles variables a incluir en el nomograma de SLE.....	130
Tabla 162. Análisis multivariante de supervivencia libre de enfermedad.....	131
Tabla 163. Índice de concordancia de Harrell del modelo predictivo de supervivencia libre de enfermedad.....	134
Tabla 164. Modelo predictivo propuesto por Yates en 2012.....	134
Tabla 165. Índice de concordancia de Harrell del modelo de Yates de 2012.....	135
Tabla 166. Índice de concordancia de Harrell del modelo de Yates de 2012 en una muestra con distintos criterios de inclusión y exclusión.....	135
Tabla 167. Modelo predictivo propuesto por Cha en 2012.....	135
Tabla 168. Índice de concordancia de Harrell del modelo de Cha de 2012 para predecir SCE.....	136
Tabla 169. Índice de concordancia de Harrell del modelo de Cha de 2012 para predecir SLE.....	136
Tabla 170. Índice de concordancia de Harrell del modelo de Cha de 2012 en una muestra con distintos criterios de inclusión y exclusión.....	136

I. INTRODUCCIÓN

1. A. TUMORES DEL TRACTO DE UROTELIO SUPERIOR.

El concepto “tumor de tracto urinario superior o de vía urinaria superior” hace referencia a aquellas neoplasias que afectan a la vía excretora comprendida entre el meato ureteral y la papila renal (1). Se desarrollan a partir de las células epiteliales transicionales que conforman el urotelio definido como el epitelio que recubre la capa más interna de la vía urinaria (2).

1. A. 1. Epidemiología.

Los tumores uroteliales se pueden localizar en el tracto urinario inferior (vejiga, uretra) o en el tracto urinario superior (uréter y cavidades pielocaliciales) (3–5). Existen diferencias importantes entre los tumores de tramo urinario superior (TTUS) y los de tramo urinario inferior. Los TTUS son tumores raros que suponen un 5-10 % aproximadamente de los carcinomas uroteliales y representan el 10 % de todos los tumores de riñón. Dentro de los tumores uroteliales, el tumor de vejiga es el más prevalente (3,5,6).

La localización más frecuente en el TTUS es la pielocalicial siendo dos veces más frecuente que la localización ureteral (6,7) . Podemos encontrar en el 17 % de los casos un tumor vesical concomitante (8,9) presentando recurrencia vesical durante el seguimiento del 22-47 %. Sin embargo, en el tracto urinario contralateral se observa recurrencia entre un 2-6% de los casos (10–12).

Los tumores vesicales se diagnostican como músculo invasivos en el 15-25 % mientras que los TTUS son infiltrantes al diagnóstico en el 60 % los casos (13,14).

En los países occidentales la incidencia de los TTUS es de aproximadamente 2 casos por cada 100.000 habitantes/año siendo la tendencia ascendente en los últimos años. La mortalidad cáncer específica es mayor en las mujeres que en los varones (6.1% vs 4.4 %), sin embargo la incidencia de los TTUS es mayor en los varones (15,16).

Existen casos de TTUS hereditarios/familiares que se asocian al carcinoma colorrectal no polipósico hereditario (Síndrome de Lynch tipo II), debiendo sospecharse en pacientes menores de 60 años con antecedentes personales de carcinoma colorrectal hereditario o en pacientes con TTUS que tengan un familiar de primer grado menor de 50 años con TTUS asociado a carcinoma colorrectal no polipósico hereditario o pacientes con dos familiares de primer grado con TTUS asociado a carcinoma colorrectal no polipósico hereditario

(17,18). Dichos pacientes deben ser sometidos a secuenciación de ADN para comprobar el carácter hereditario o esporádico del tumor (19). Además precisan de un seguimiento estrecho y el consejo genético es recomendable (17,19)^{16,18}.

Se ha estudiado que algunos pacientes con mutaciones en el gen MSH2 (complejo de histocompatibilidad tipo 2) presentan un riesgo mayor de desarrollar un tumor urotelial respecto a otras mutaciones genéticas (20,21).

1. A. 2. FACTORES DE RIESGO.

Existen múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de los TTUS. Los dos de mayor impacto en la incidencia de estos tumores son el tabaco y la exposición ocupacional (22,23). Muchos de ellos son similares a los factores de riesgo asociados a tumor vesical, existiendo además otros más específicos.

- Tabaco. Es el factor de riesgo más importante en los TTUS: se calcula que su consumo aumenta el riesgo entre 2,5-7 veces más en fumadores que en los no fumadores; dicha asociación es dosis-dependiente y el riesgo de aparición de TTUS sólo desaparece parcialmente tras el cese de consumo y un periodo de latencia de unos 20 años; de tal manera que los exfumadores tienen el doble de riesgo de desarrollar TTUS que los no fumadores (24). El riesgo es mayor para tumores ureterales que para los piélicos. La toxicidad del tabaco viene dada por la inhalación de aminas aromáticas que son excretadas en la orina, siendo tóxicas para las células que entran en contacto con ellas (22,23).
- Exposición ocupacional a productos químicos “aminotumores”. Provocada por la inhalación de determinadas aminas aromáticas usadas en diferentes industrias (textil, química, caucho, petroquímica, colorantes, carbón). Las sustancias carcinogénicas son: bencidina, beta-naftalina y anilina prohibidas en los países industrializados desde la década de los 60. La duración media de exposición necesaria para el desarrollo de TTUS es de unos 7 años y el periodo de latencia de 20 años. El riesgo estimado (odds ratio) de desarrollar carcinoma urotelial tras exposición a aminas aromáticas es de 8.3 (23,25,26).
- Asociación con la nefropatía de los Balcanes. Es una nefropatía intersticial endémica en determinadas áreas de los Balcanes que afecta a la población expuesta al ácido aristolóquico. Este ácido se encuentra en dos plantas endémicas en la región balcánica (*Aristolochia fangchi* y *Aristolochia clematitis*) que se transforma en d-aristolactam generando una mutación específica del gen p53 en el codón 139. Esta mutación es muy infrecuente en la población no expuesta al ácido. Dicha mutación predomina en los pacientes con la nefropatía de los Balcanes o consumidores de hierbas chinas que presentan los TTUS (23,25–30).
- Factores ambientales. Existe una mayor incidencia de los TTUS en el suroeste de Taiwan representando el 25 % de los tumores uroteliales en esta región. La principal teoría (de este hecho) es la exposición crónica a

arsénico de esta población tras la ingesta de agua contaminada por dicha sustancia. Eso implica que el consumo de agua potable con niveles de cloro y arsénico elevados así como el uso terapéutico de algunos isótopos como el I-131 (isótopo yodo 131) implican un mayor riesgo de padecer los TTUS (23,30).

- Abuso de analgésicos (fenacetinas). Se ha demostrado una mayor incidencia de estos tumores en consumidores de fenacetinas. Este riesgo no se produce cuando se consume paracetamol. Su influencia ha ido disminuyendo debido a la retirada del producto en los años 70. Como hallazgo anatomopatológico más característico es el engrosamiento en la membrana basal celular y en las cicatrices papilares. Estas últimas están directamente relacionadas con el grado tumoral (31).
- Factores genéticos. Algunos polimorfismos genéticos se asocian a un mayor aumento de padecer cáncer o de una progresión más rápida debido a una menor capacidad del organismo de contrarrestar los carcinógenos. Se han descrito dos alteraciones genéticas relacionadas con mayor riesgo de padecer los TTUS: un alelo variante SULT1A1*2 reductor de la actividad sulfotransferasa y un polimorfismo en el alelo T de rs9642880 en el cromosoma 8q24 (32,33).
- Asociación con tumor vesical previo conocido. Los pacientes con antecedente de tumor vesical presentan mayor riesgo de aparición de TTUS. Dentro de estos pacientes, hay una mayor incidencia si el antecedente es de carcinoma in situ (cis) vesical. El antecedente de tumor vesical de alto grado y la localización trigonal o periureteral también se comportan como factores de riesgo de los TTUS (6).
- Dieta. Las dietas con bajo contenido en frutas y/o alto contenido en grasas incrementan el riesgo de padecer cáncer vesical (6).
- Factores irritantes, infección y/o cálculos. Los cálculos por su acción irritante sobre la mucosa urotelial están asociados o no a la infección crónica; se relacionan con metaplasia escamosa y la leucoplasia, pudiendo ser la base del carcinoma escamoso o del adenocarcinoma de vía urinaria. La infección por esquistosomiasis de uréter se relaciona con el desarrollo de carcinoma de células escamosas (24,34).

1. A. 3. TIPOS HISTOLÓGICOS Y CLASIFICACIÓN.

1. A. 3.1. Tipos histológicos.

En la actualidad se considera que los TTUS se desarrollan en las zonas de hiperplasia celular que progresan a displasia para terminar formando carcinoma in situ (1). Existen varios tipos histológicos que se exponen a continuación.

- Carcinoma de células uroteliales transicionales. Es el tipo más frecuente (95%). La mayoría son superficiales, papilares y unifocales; aunque también pueden infiltrar la capa muscular. La única diferencia con el tumor

vesical es que presenta una capa menos gruesa por lo que la capa muscular se ve infiltrada y sobrepasada por el crecimiento tumoral de manera más precoz que en los carcinomas vesicales. De esta manera, la probabilidad de invasión de parénquima renal y órganos adyacentes es mayor. Existe la variante micropapilar que es poco frecuente y se asocia a mayor mortalidad cáncer-específica; suele presentarse como tumores en estadios avanzados en el momento del diagnóstico con altas proporciones de infiltración linfovascular y de cis (32,35,36). Respecto al carcinoma *in situ*, es una lesión difícil de identificar que puede tomar diversas apariencias (desde una zona blanquecina hasta una placa aterciopelada debido a la intensa vascularización submucosa). Existen variantes con focos escamosos (epidermoides) o glandulares. Es excepcional encontrar un TTUS puro no transicional pero hasta un cuarto de los tumores contienen un componente no transicional (37–40).

- Carcinoma de células escamosas. Representa menos del 10% de los tumores pielocaliciales con menor incidencia en el uréter (32,35). Suelen ser pobremente diferenciados e infiltrantes al diagnóstico confirmando peor pronóstico (39). Habitualmente se asocian a estados de inflamación, infección crónica y/o abuso de analgésicos. Histológicamente presentan un aspecto uniforme en toda su extensión, con islotes irregulares de células escamosas con diversos grados de queratinización y puentes intercelulares en un estroma con abundante tejido fibroso.
- Adenocarcinomas o carcinomas de células glandulares. Suponen menos del 1 % de los TTUS y se asocian con obstrucciones de larga evolución, inflamación y litiasis renales. Se suelen localizar en el trigono.
- Carcinoma indiferenciado. Las células pueden ser fusiformes o gigantes, denominándose carcinoma fusocelular o sarcomatoide y de células gigantes. Son los menos frecuentes de la vía urinaria superior; algunas de estas variantes confieren un pronóstico ominoso.
- Papiloma invertido. Lesión benigna que se asocia con frecuencia a tumores malignos sincrónicos o metacrónicos del tracto urinario superior. Algunos estudios sugieren que existen dos tipos: el tipo 1 puramente benigno y el tipo 2 que tiene un potencial maligno.
- Otros: Melanoma.

1. A. 3.2. Clasificación.

La clasificación y la morfología de los TTUS son similares a las de los carcinomas vesicales (13). Se puede distinguir entre tumores papilares no invasores (tumores uroteliales papilares de bajo potencial maligno, carcinoma urotelial papilar de bajo grado, carcinoma urotelial papilar de alto grado), lesiones planas (carcinoma *in situ*) y carcinomas invasores (41). Podemos diferenciar además entre estadio clínico (cT) y patológico (pT).

A continuación se describe la clasificación TNM 2009 de la Unión Internacional Contra el Cáncer que se emplea en las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología (EAU) (41). Según dicha clasificación, los ganglios linfáticos

regionales que se deben tener en cuenta son los ganglios hiliares, paraaórticos abdominales y paracavos y, en el caso del uréter, los intrapélvicos. La lateralidad no afecta al estadio N.

T - Tumor primario

TX No se puede evaluar el tumor primario

T0 Ausencia de datos de tumor primario

Ta Carcinoma papilar no invasor

Tis Carcinoma *in situ*

T1 El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial

T2 El tumor invade el músculo

T3 (Pelvis renal) El tumor invade más allá de la capa muscular hasta la grasa peripélvica o el parénquima renal.

(Uréter) El tumor invade más allá de la capa muscular hasta la grasa periureteral.

T4 El tumor invade órganos adyacentes o atraviesa el riñón y llega a la grasa perirrenal.

N- Ganglios linfáticos regionales.

NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales.

N1 Metástasis en un solo ganglio linfático de 2 cm o menos en su eje mayor.

N2 Metástasis en un solo ganglio linfático mayor de 2 cm, pero sin superar los 5 cm, en su eje mayor, o varios ganglios, ninguno de ellos mayor de 5 cm en su eje mayor

N3 Metástasis en un ganglio linfático mayor de 5 cm en su eje mayor

M - Metástasis a distancia

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia.

Podría considerarse interesante la subclasificación del estadio pT3 publicada por Roscigno (41) diferenciando la infiltración microscópica del parénquima renal (pT3a) o la invasión del tejido adiposo peripielico (pT3b) dado que los tumores pT3b suelen presentar mayor riesgo de recurrencia y características histopatológicas más agresivas (41,42).

1. A. 3.3. Grado tumoral.

Hasta 2004, la clasificación usada con más frecuencia era la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1973, que sólo diferenciaba tres grados (grado 1, grado 2 y grado 3) (42). En los últimos años, la biología molecular ha permitido distinguir diferentes grupos tumorales y elaborar un nuevo sistema de clasificación, que refleja mejor el crecimiento potencial de estos tumores (43). Por tanto, en la actualidad, la clasificación de la OMS de 2004 tiene en cuenta datos histológicos para distinguir tres grupos de tumores: neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno, carcinomas de bajo grado y carcinomas de alto grado. En los TTUS apenas existen tumores de bajo potencial maligno (32,35).

1. A. 4. PRESENTACION CLÍNICA.

Los pacientes con TTUS pueden presentar síntomas al diagnóstico o estar asintomáticos. En general, los síntomas son escasos (44). El síntoma más frecuente es la hematuria macro o microscópica que aparece hasta en el 80 % de los casos. El dolor en fosa renal aparece en el 20-40 % de los pacientes y habitualmente se relaciona con una obstrucción progresiva de tracto urinario superior con la consiguiente hidronefrosis y distensión capsular. Sin embargo, el grado de dolor no se correlaciona con el estadio tumoral ni con el pronóstico (45). Puede existir una masa lumbar palpable en el 10-20 % de los casos. Cuando se presentan síntomas sistémicos (alteración del estado general, anorexia, pérdida de peso, malestar general, fatiga, fiebre, sudores nocturnos o tos) asociados a TTUS, se debe realizar una evaluación metastásica más rigurosa o plantear quimioterapia neoadyuvante (46,47).

1. A. 5. METODOS DIAGNÓSTICOS.

1. A. 5.1. Pruebas de imagen.

- Tomografía computarizada con reconstrucción de la vía urinaria (TC urografía). Es el método de referencia para la exploración de los TTUS y ha reemplazado a la urografía excretora intravenosa (45). Se precisan varios protocolos a partir de dos tomografías computarizadas helicoidales (al menos milimétricas) antes y después de la inyección de un contraste (48). La tasa de detección de TTUS es satisfactoria con este tipo de prueba de imagen varía en cuanto a sensibilidad entre 67 y 100 % y especificidad entre 93 y 99 % (47–56). Debe realizarse con una fase excretora (56). La TC urografía también puede detectar un engrosamiento de la pared de la pelvis renal o el uréter además de los efectos de masa en la luz visualizados como defectos de repleción de contraste. La principal dificultad sigue siendo la identificación de lesiones planas que pueden producir un carcinoma in situ (50). Se ha demostrado que la presencia de hidronefrosis en las imágenes preoperatorias se asocia a enfermedad anatomopatológica avanzada y peor pronóstico (57,58). Si se observa un defecto de repleción, se debe realizar un diagnóstico diferencial con la litiasis, coágulo, bola fúngica, compresión extrínseca y la papila desprendida. Es importante además la evaluación del riñón contralateral para valorar su funcionalidad y descartar afectación tumoral.
- Urografía por resonancia magnética (RM): indicada en los pacientes que no pueden someterse a una TC. La tasa de detección de la RM es del 75 % tras la inyección de un contraste en los tumores < 2 cm (59). Sin embargo, sigue está contraindicada en ciertos pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) debido al riesgo de fibrosis sistémica nefrótica (59).

1. A. 5.2. Cistoscopia y citología urinaria.

Una citología urinaria positiva es muy indicativa de TTUS cuando la cistoscopia vesical es normal si se ha descartado un cis de vejiga o uretra prostática (13,60). La citología es menos sensible que en los tumores vesicales, incluso en lesiones

de alto grado; por lo que, en condiciones ideales, debería realizarse mediante cateterización ureteral (es decir, en las cavidades renales) (61). La sensibilidad es mayor a medida que aumenta el grado citológico tumoral, siendo del 20 % aproximadamente para los tumores G1, del 45 % para los G2 y del 75 % en los G3 (60,61). Es imprescindible realizar una cistoscopia para descartar un tumor vesical concomitante. La detección de anomalías moleculares mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH) tiene un papel diagnóstico en los TTUS; sin embargo, en el seguimiento parece tener utilidad limitada (62,63).

1. A. 5.3. Ureteroscopia diagnóstica (URS).

Es la mejor técnica para diagnosticar y biopsiar los TTUS. Si se dispone de un ureteroscopio flexible es preferible al ureteroscopio semirrígido para explorar el uréter macroscópicamente y llegar a las cavidades renales. Permite evaluar el aspecto del tumor, obtener biopsias y determinar el grado tumoral en aproximadamente el 90 % de los casos con una cifra reducida de falsos negativos (64,65). Se han descrito casos de migración pielovenosa y pielolinfática de células tumorales durante la URS o extravasación de éstas por rotura de vía, pero afortunadamente son complicaciones excepcionales. Además, es posible realizar una citología ureteral selectiva y una pielografía retrógrada (66–68). La ureteroscopia flexible se emplea habitualmente cuando existen dudas diagnósticas, si se plantea un tratamiento conservador y en los pacientes monorrenos (66). Las posibles ventajas de la ureteroscopia han de sopesarse en la evaluación preoperatoria de todo paciente con un TTUS. La combinación del grado en la biopsia ureteroscópica, la presencia de hidronefrosis ipsilateral y la citología urinaria son necesarias para decidir entre un tratamiento radical (nefroureterectomía radical) o tratamiento endoscópico (67,69).

1. A. 6. TRATAMIENTO.

1. A. 6.1. Enfermedad localizada.

- Cirugía conservadora renal:

Puede realizarse en todos los casos **imperativos** (insuficiencia renal o monorrenos funcionales) o en **tumores de bajo riesgo**, si el riñón contralateral es normofuncionante (70–72). Además permite preservar la unidad renal en pacientes con escasas patologías asociadas. La técnica quirúrgica dependerá de la localización del tumor y la experiencia del cirujano.

- Ureteroscopia.

La excisión endoscópica se realiza en **casos seleccionados**: (71–73).

- El paciente debe ser informado de la necesidad de un seguimiento estrecho.
- Se prefiere un ureteroscopio flexible frente a uno rígido con utilización del láser así como la posibilidad de biopsias (74–77).
- El tumor puede ser extirpado completamente.

A pesar de ello, puede haber infraestadaje si el tratamiento es únicamente endoscópico, conllevando severas consecuencias si ocurre (78,79).

- Resección ureteral segmentaria.

Se puede realizar siempre y cuando se obtengan márgenes suficientes para determinar el estadiaje y el grado anatomopatológico, permitiendo preservar la unidad renal.

- Ureterectomía con anastomosis ureteroureteral: en pacientes con **tumor en uréter proximal o medio de bajo grado** que no pueden ser resecados completamente mediante técnicas endoscópicas. También es una opción en pacientes de alto grado cuando es imperativo el realizar cirugía conservadora.
- Ureterectomía distal y neocistostomía: indicada para **tumores de bajo grado de uréter distal** que no sean manejables endoscópicamente por el tamaño de la lesión o por su multifocalidad.

En cualquier caso de ureterectomía; es obligatorio resecar con unos márgenes de seguridad (76–78,80). La tasa de éxito de resección del uréter lumbar e ilíaco es menor que la del uréter distal pélvico (80,81).

- Resección percutánea.

Se puede realizar en tumores de bajo grado o no invasivos del grupo calicial inferior cuando no es accesible al tratamiento endoscópico. Sin embargo, esta técnica está en desuso, debido a la mejoría en la técnica de ureteroscopia y el riesgo que conlleva de diseminación tumoral en el trayecto utilizado (74,82,83).

- Instilaciones con agentes tópicos.

Se pueden realizar a través de una nefrostomía percutánea tras la cirugía conservadora como tratamiento adyuvante. Se utiliza **mitomicina C o BCG** (Bacilo Calmette Guerin). También se emplea la BCG como tratamiento del cis de urotelio superior (84,85). La instilación retrógrada a través de catéter ureteral también es factible, pero peligrosa por posibilidad de obstrucción ureteral e infusión al torrente sanguíneo. La instilación a través de catéter doble J también se ha empleado pero no es aconsejable dado que no siempre llega a la pelvis renal (85).

- Cirugía radical.

La **nefroureterectomía (NFU)** abierta con extirpación del manguito vesical es el tratamiento de elección en los TTUS, independientemente de la localización del tumor (14). El procedimiento debe cumplir los principios oncológicos, evitando la apertura de las vías urinarias durante la resección para no presentar la siembra tumoral (14). La resección del uréter distal y su orificio se realiza porque forma parte de las vías urinarias con su correspondiente difícil seguimiento y con un riesgo importante de recurrencia. Tras la extirpación de la porción proximal, resulta casi imposible visualizarlo o abordarlo mediante endoscopia durante el seguimiento (86–88). En las publicaciones sobre la supervivencia tras una nefroureterectomía, se concluye que la extirpación del uréter distal y el manguito vesical resulta beneficiosa.

McDonald presentó la técnica de resección endoscópica en 1952, siendo importante el **abordaje endoscópico del uréter distal** (89); también se consideraron otras técnicas alternativas para simplificar la resección del uréter distal: denudamiento (*stripping*), resección transuretral del uréter

intramural y técnicas de invaginación (11,89,90). El manejo endoscópico del uréter distal se ha relacionado con un riesgo aumentado de recidiva vesical (90). Una demora mayor de 90 días entre el diagnóstico y la cirugía puede relacionarse con la progresión de la enfermedad y peor pronóstico (91–93). Existen múltiples estudios que defienden la equivalencia en los resultados oncológicos entre las NFU abiertas y las laparoscópicas (94–99). Hay casos publicados de diseminación metastásica retroperitoneal tras la cirugía laparoscópica o implantes metastásicos en la cicatriz del trócar (100,101). Al provocar neumoperitoneo se deben tener ciertas precauciones: todo el TTUS debe ser extirpado, evitar el contacto directo de los instrumentos con el tumor, el circuito ha de ser cerrado y correctamente embolsado, el riñón y el uréter se deben extraer en bloque con la vejiga debidamente cerrada. Los tumores infiltrantes (T3/T4) y /o N+/M+ son contraindicaciones para realizar el abordaje laparoscópico. Dicho abordaje parece ser superior solo respecto a resultados funcionales (99,102,103). Existe evidencia científica que la instilación precoz con **Mitomicina C** intravesical tras la NFU por TTUS reduce el riesgo de recidiva vesical (104).

- Papel de la linfadenectomía.

Tiene interés terapéutico y permite una estadificación adecuada de la enfermedad (105,106). La linfadenectomía en caso de pN+ permite disminuir la masa tumoral para futuros tratamientos adyuvantes (106). Sin embargo, aún no se han definido con claridad los lugares anatómicos de la linfadenectomía; se recomienda en la zona medial del uréter en los tumores ureterales bajos y linfadenectomía retroperitoneal en los tumores ureterales altos y piélicos (106–108). El número de ganglios linfáticos a extirpar depende de la localización. La realización de linfadenectomía parece innecesaria en caso de TTUS Ta y T1 porque la obtención de ganglios positivos es tan solo del 2,2 % de los tumores pT1, frente al 16 % de los pT2-4 (107,108). La afectación ganglionar va incrementando con el aumento del estadio T (103).

1. A. 6.2. Tratamiento de la enfermedad avanzada.

La NFU no tiene ninguna ventaja en la enfermedad metastásica (M+) pero puede considerarse una opción paliativa (14,106).

1. A. 6.2.1. Quimioterapia.

Dado que los TTUS son tumores uroteliales, cabe esperar que la quimioterapia a base de platino depare resultados similares a los observados en el cáncer vesical. Mientras se esperan datos de supervivencia más sólidos y un seguimiento más prolongado, actualmente se emplean ensayos con quimioterapia basada en platino (109–112). Tan sólo en un estudio se ha descrito el efecto de la quimioterapia neoadyuvante (112). La quimioterapia adyuvante logra una tasa sin recidivas de hasta el 50 %, pero tiene un efecto mínimo sobre la supervivencia (113–115). No todos los pacientes son candidatos a ella debido a enfermedades concomitantes y a la alteración de la función renal tras la cirugía radical. Actualmente, los datos son insuficientes para poder ofrecer recomendaciones.

En estudios recientes, la quimioterapia adyuvante en pacientes pT3 ofrece mejoría en la supervivencia tras NFU (116).

1. A. 6.2.2. Radioterapia.

La radioterapia adyuvante puede mejorar un control local de la enfermedad (115). Si se combina con quimioterapia, puede obtener mejorías en la supervivencia global y mayor tiempo libre de enfermedad (117).

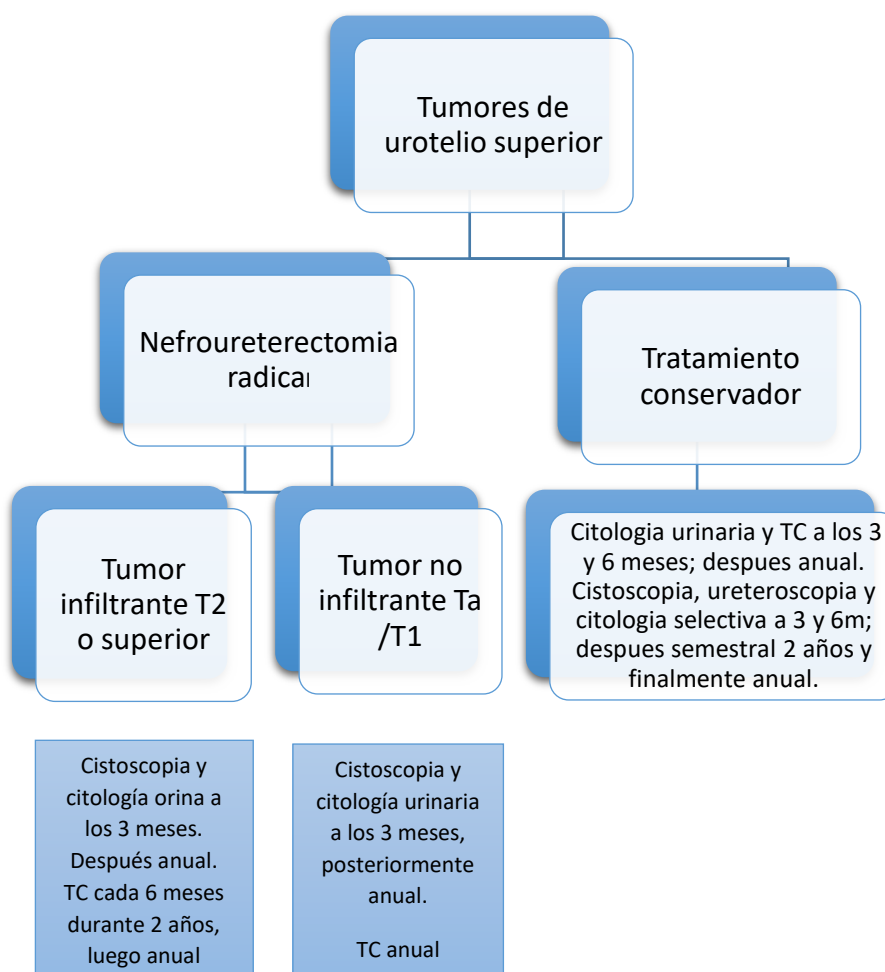
1. A. 7. SEGUIMIENTO.

Debe realizarse un seguimiento estrecho después de la cirugía para detectar posibles tumores vesicales metacrónicos, recurrencias locales o metástasis. El riesgo de recidiva y metástasis se relaciona con los factores de riesgo previamente referidos.

Las tasas de recurrencia vesical tras el tratamiento para los TTUS varían desde un 22-47 %. El seguimiento se realizará con cistoscopia y citologías de orina a los 3 meses y posteriormente anual si se realizó NFU (8,10). Además, de realizarse una TC urografía anual si el tumor no fue infiltrante o cada 6 meses durante los 2 primeros años de los tumores infiltrantes.

En caso de tratamiento conservador, el seguimiento debe ser de la manera más estrecha posible tal como se visualiza a continuación (Figura 1) (71,75,77).

Figura 1. Seguimiento de los tumores del tracto urinario superior.



1. B. FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER. VALORACIONES PREDICTIVAS.

1. B. 1. CONCEPTO GENERAL DE FACTOR PRONÓSTICO.

Los factores pronósticos (FP) son aquellos datos que dan información sobre la evolución que puede experimentar un enfermo en particular. Se usan para predecir el curso de la enfermedad y se refieren a la supervivencia global (SG), al intervalo libre de enfermedad, a la respuesta a un tratamiento o a la posibilidad de que aparezca una complicación determinada. El conjunto de datos que proporcionan los FP permite la comparación de enfermos y el enfoque terapéutico personalizado.

1. B. 2. TIPOS DE FACTORES PRONÓSTICOS (FP).

1. B. 2.1. FP relacionados con el paciente.

Se detectan mediante la anamnesis, la exploración física y el uso de técnicas complementarias diagnósticas. El primero de ellos es la **edad** que nos obliga a adaptar el tipo de tratamiento que va a recibir el paciente, y además, la agresividad y el tipo histológico tumoral van a variar según la edad del paciente. El **sexo** es un factor que influye sólo en el pronóstico de algunos tumores. Los **hábitos tóxicos** pueden influir en la eficacia de un tratamiento y en la supervivencia del paciente. Las **patologías asociadas** no relacionadas con el tumor nos alertan sobre el riesgo quirúrgico, anestésico y riesgo de toxicidad secundaria a la quimioterapia sobre órganos ya dañados. Finalmente hay que destacar el **estado general** del paciente que se evalúa según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) o mediante otras escalas como la de Karnofsky.

1. B. 2.2. FP relacionados con la neoplasia.

El **estadio y extensión del tumor** (estadio TNM) determinan tanto el pronóstico del tumor como el tipo de tratamiento a realizar. La **localización anatómica** de la neoplasia, va a modificar el pronóstico, dentro de un mismo tipo histológico; muchas veces es debido al grado de accesibilidad quirúrgica del órgano afectado. El **tipo histológico** define la agresividad del tumor y el tipo de tratamiento a realizar. Otros factores patológicos serían el **grado de diferenciación** del tumor (que va a asociarse inversamente a la agresividad del mismo) y la presencia de **invasión vascular microscópica**.

A los factores pronósticos clásicos se añadirían el estudio de **marcadores inmunohistoquímicos de proliferación**, la presencia de **marcadores de membrana** que reflejan la existencia de receptores de hormonas estimulantes

del crecimiento celular (uso de anticuerpos monoclonales frente a estos receptores de membrana), el estudio de los **marcadores tumorales** (sustancias producidas por el tumor y detectables en sangre periférica) que ayudan en el seguimiento para ver la evolución de la neoplasia, el estudio del **cariotipo** y la identificación de secuencias de ADN tumoral mediante la técnica de PCR (**oncogenes** relacionados con el pronóstico de la enfermedad).

Finalmente existen **factores moleculares** predictivos de comportamiento neoplásico o de respuesta a la quimioterapia. Se realizan análisis de alteraciones del ARN tumoral, analizando miles de genes a la vez: los DNA-arrays o chips de ADN. Así mismo, se localizan pequeñas moléculas que bloquean proteínas muy concretas dentro de las vías de señalización intracelular, con el fin de obtener una clasificación de las neoplasias basada en los diferentes patrones de expresión génica y llegar a un análisis individualizado del comportamiento molecular del cáncer.

1. B. 2.3. FP relacionados con el tratamiento.

En función de la respuesta al tratamiento, los tumores pueden ser **potencialmente curables**, **no curables pero sensibles al tratamiento** (se mejora la calidad de vida y se intenta aumentar la supervivencia) y **poco sensibles al tratamiento** (baja tasa de respuesta y con rara obtención de una mejoría en la supervivencia).

1. B. 3. FORMAS DE CONSIDERAR A LA VARIABLE FACTOR PRONÓSTICO.

Los FP influyen sobre el tratamiento a aplicar y sobre la información a dar al paciente. Para que una variable sea admitida como factor pronóstico, debe guardar una estrecha relación con el pronóstico del paciente, debe proporcionar mayor información sobre la enfermedad que los factores conocidos hasta el momento, y la metodología utilizada para aislar el nuevo factor, debe ser reproducible en cualquier ámbito de investigación. A partir de una muestra de pacientes procedentes de estudios prospectivos o retrospectivos, con la adecuada metodología estadística, se aísla el nuevo factor. Dichos estudios pueden agruparse en univariantes y multivariantes (5).

1. B. 4. MODELOS PREDICTIVOS: NOMOGRAMAS CON VALOR PREDICTIVO DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA.

Los factores pronósticos independientes de los TTUS pueden agruparse y desarrollar modelos matemáticos que permiten predecir el comportamiento de

los pacientes, dando lugar a nomogramas pronósticos. Dichos nomogramas ayudan a individualizar el riesgo de cada paciente y así, tomar las decisiones basadas en la evidencia, respecto al adecuado seguimiento y tratamiento de cada caso. Cada modelo pronóstico debe tener una exactitud interna y externamente validada; el “gold standard” de la exactitud es la validación externa mediante una cohorte independiente. Además, cada nomograma se desarrolla para una predicción muy concreta y sólo debe utilizarse para dicha predicción.

1. C. PRONÓSTICO DE LOS TUMORES DE UROTELIO SUPERIOR.

1. C. 1. FACTORES PRONÓSTICOS.

Los TTUS que infiltran la pared muscular suelen tener un mal pronóstico. La supervivencia cáncer específica a los 5 años es inferior al 50 % en los tumores pT2/pT3 y menor del 10 % en los pT4 (118).

A continuación se describen los distintos factores pronósticos publicados en la literatura que se relacionan con la recurrencia y mortalidad. Los subdividimos entre factores preoperatorios y postoperatorios agrupados de mayor a menor impacto en la supervivencia.

1. C. 1.1. Factores pronósticos preoperatorios.

- Tamaño mayor a 3 centímetros (cm).
- Localización tumoral. Los tumores ureterales confieren un peor pronóstico que los piélicos, esto se ha podido demostrar tras ajuste por estadio tumoral mediante análisis multivariantes (37,119,120). Además, la multifocalidad también se comporta como factor de mal pronóstico (37,121–123).
- Grado citológico (en una biopsia o citología).
- Tabaquismo. Ser fumador en el momento del diagnóstico así como la duración y cantidad del consumo de tabaco, son factores que confieren peor pronóstico (39,124,125).
- Manejo del tratamiento del uréter distal.
- ASA/ECOG. la puntuación ECOG se relaciona con la supervivencia global, mientras que la de ASA se asocia con la supervivencia cáncer específica tras la NFU radical(126,127).
- Clínica sistémica relevante.
- Hidronefrosis.
- Retraso en la cirugía de más de 90 días (91,92).
- Obesidad. La obesidad e índice de masa corporal aumentado, condiciona peor supervivencia cáncer-específica en pacientes con TTUS (128).

- Sexo. No se considera factor predictor independiente de mortalidad en los TTUS (15,121,129,130).
- Edad. Es un factor pronóstico independiente de mortalidad ya que a mayor edad en el momento de la nefroureterectomía radical (NUR), la supervivencia cáncer-específica es menor (121,131,132). Sin embargo, existe un porcentaje considerable de pacientes de edad avanzada potencialmente curables con la cirugía radical, por lo que es un indicador inadecuado para tomar decisiones terapéuticas (132,133).
- Raza. Existen diferencias entre pacientes caucásicos y japoneses pero aun así, la raza no se considera factor pronóstico independiente de mortalidad (134).

1. C. 1.2. Factores pronósticos postoperatorios.

- Estadío tumoral. Es el factor pronóstico más importante en los pacientes con TTUS. Dicho pronóstico empeora a medida que aumenta el estadio; en los tumores T3 se objetiva el empeoramiento más significativo (118,121,129,131). Aquellos pacientes que presentan afectación linfática metastásica tienen mal pronóstico, por tanto la afectación linfática es un factor predictor de mortalidad (135).
- Grado tumoral. Junto con el estadio tumoral, es el factor más importante. Los tumores de alto grado suelen invadir el tejido conectivo subepitelial, la capa muscular y tejidos vecinos, además de tener una mayor tendencia a asociarse con el carcinoma in situ, lo que confiere peor pronóstico (118,121,129).
- Presencia de cis. Su presencia en pacientes con TTUS confinado confiere alto riesgo de recurrencia de la enfermedad así como aumento de la mortalidad por TTUS (136,137). Además, el cis vesical previo también se asocia con mayor riesgo de recurrencia y mortalidad cáncer-específica (138,139).
- Implicación del manguito vesical (87).
- Invasión linfovascular. Se considera un factor predictor independiente de mortalidad en los pacientes con TTUS (140,141). Sin embargo, en los pacientes con afectación ganglionar no se comporta como tal (140,142).
- Márgenes quirúrgicos. El margen quirúrgico positivo se comporta como factor predictor de recurrencia y de metástasis. El margen ureteral es importante tanto si la NFU no es total como en el rodete vesical siempre que el tumor sea al menos T2 (143).
- Necrosis tumoral. La necrosis tumoral que ocupa más del 10 % del área del tumor, es un factor independiente tras la NFU radical (144,145).
- Arquitectura tumoral. El crecimiento sólido tras el tratamiento quirúrgico se asocia con peor pronóstico que el crecimiento papilar (146,147).
- Marcadores moleculares. En la actualidad, ninguno de los marcadores moleculares estudiados tiene suficiente potencia clínica ni estadística para ser utilizado. Se han analizado múltiples aspectos: adhesión celular, diferenciación celular, angiogénesis, mitosis, apoptosis (121,148–151). La

mayoría de estos estudios son retrospectivos y analizan muestras reducidas debido a la baja frecuencia de la enfermedad por lo que limita su utilidad. Las inestabilidades de microsatélites (IMS) son marcadores moleculares independientes que se utilizan para fines de pronóstico tumoral (152). Además, las IMS ayudan a detectar mutaciones en la línea germinativa, lo que permite detectar posibles cánceres hereditarios (17).

- Variantes histológicas.

1. C. 2. MODELOS PREDICTIVOS EN TTUS.

Son modelos aplicables a pacientes con TTUS que van a ser intervenidos o ya han sido tratados mediante cirugía. Si incluyen sólo variables clínicas, se denominan modelos preoperatorios, pero si incluyen variables patológicas, se consideran postoperatorios. En este grupo de modelos se incluyen también aquellos que asocian variables moleculares y citogenéticas.

1. C. 2.1. Modelos preoperatorios de los tumores de tracto urinario superior.

En los TTUS son pocos los modelos disponibles. Existen dos modelos predictivos preoperatorios relevantes que se desarrollan a continuación.

Margulis (153) elaboró un nomograma preoperatorio para predecir tumores no organoconfinados basado en tres variables patológicas obtenidas por ureteroscopia: grado tumoral, arquitectura tumoral y localización. Este nomograma puede utilizarse para aconsejar al paciente sobre el tratamiento más adecuado (NFU radical asociada o no a linfadenectomía extendida) o la posibilidad de tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Favaretto (86) realiza un análisis multivariable para permitir el estadiaje preoperatorio de los pacientes con TTUS, dicho modelo puede identificar pacientes estadio tumoral pT2 o pacientes no organoconfinados (pT3 o N+) mediante técnicas de imagen y ureteroscopia diagnóstica. Es más efectivo combinar ambas técnicas que su utilización por separado (Tabla 1). Los criterios de exclusión de este estudio fueron: cistectomía previa o intercurrente, TTUS metastásicos al diagnóstico y TTUS contralaterales previos.

En el presente año Raman (154) publica un nomograma preoperatorio de 8 centros internacionales (EEUU, Austria y Francia) para predecir las posibles complicaciones derivadas del tratamiento de nefroureterectomía radical mediante el análisis variables clínicas preoperatorias. Las variables del modelo fueron: edad, raza, escala ECOG, índice de Charlson y enfermedad crónica renal. El objetivo es la estratificación del riesgo de los pacientes antes de someterlos a tratamiento quirúrgico.

Tabla 1. Modelos predictivos preoperatorios.

MODELO	CASOS	TIPO	TERAPIA	EVENTO	VARIABLES	VALIDACION/ EXACTITUD
Margulis 2010. Multicéntrico (13 centros)	659	Nomograma	Nefroureterectomía radical con rodete vesical	Probabilidad de enfermedad no organoconfinada	Grado tumoral, localización, arquitectura tumoral	Interna: 76 %
Favaretto 2011 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	274	Modelo de regresión de Cox	Nefroureterectomía radical con rodete vesical. Excluidos pacientes con antecedente de tumor vesical infiltrante.	Riesgo de tumores musculo-invasivos (pT2 o superior) y riesgo de enfermedad no organoconfinada	Signos de invasión local en imagen (grasa parénquima renal o periureteral), tumor de alto grado mediante ureteroscopia.	Interna: pT2 o superior 71% No órgano confinado 70%
Raman 2016 Multicéntrico (8 centros)	731	Nomograma	Nefroureterectomía radical.	Predecir las complicaciones perioperatorias en los primeros 30 días tras la cirugía	Edad, raza, ECOG, índice de Charlson, insuficiencia renal crónica	Interna. 72,2 %

1. C. 2. 2. Modelos postoperatorios de los tumores del tracto urinario superior.

Se han creado diversos modelos para predecir resultados clínicos que no sólo incluyen variables clínicas, sino también patológicas; son los llamados modelos postoperatorios.

Con la intención de mejorar aún más el pronóstico de los TTUS, varios modelos han sido diseñados con la inclusión de marcadores moleculares o perfiles citogenéticos. Desafortunadamente, estos modelos tienen limitaciones. Los beneficios que ofrecen son limitados y además, uno de sus grandes inconvenientes es la escasa disponibilidad en la práctica clínica rutinaria (Tabla 2).

Xiong (155) realiza un estudio de 687 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de células transicionales del TUS tras realizar nefroureterectomía radical o ureterectomía parcial (en pacientes con enfermedad crónica renal o monorrenos). Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con antecedente de tumor vesical o concomitante, tumores bilaterales y aquellos que no autorizaron análisis de ADN. Se fijaron las muestras en parafina-formol, se analizaron 10 genes promotores de metilación mediante la técnica de PCR y se procedió a análisis estadístico. El resultado fueron dos modelos predictivos en forma de nomogramas con las variables: Edad, género, tumor >5 cm,

multifocalidad; hidronefrosis, estadio pT; estadio pN; metilación de los genes: TMEFF2 y BCRCA1 para predecir la SCE a los 3 y 5 años y las variables: grado tumoral, ureteroscopia, multifocalidad y metilación de los genes: RASSF1A y GDF15; para la supervivencia libre de recurrencia vesical a los 3 y 5 años.

Kim (156) elabora un nomograma predictivo de SCE y SLE a los 2 y 5 años en 277 pacientes intervenidos de nefroureterectomía radical no metastásicos. Excluye aquellos con antecedente de tumor vesical infiltrante, enfermedades hematológicas previas y tratamiento neoadyuvante o radioterapia. Las variables del modelo final fueron: estadio T, infiltración linfovascular, rodete vesical, dNLR (cociente neutrófilos, derivados y linfocitos).

Tabla 2. Modelos predictivos con variables moleculares o citogenéticos (155,156).

MODELO	CASOS	TIPO	TERAPIA	EVENTO	VARIABLES	VALIDACION/ EXACTITUD
Xiong 2015 Peking University First Hospital	687	Nomograma	Nefroureterectomía radical o ureterectomía parcial. Excluidos tumores bilaterales, antecedente tumor vesical o concomitante.	Supervivencia cáncer específica (SCE) a 3 y 5 años. Supervivencia libre de progresión vesical a 3 y 5 años	Edad, género, tumor >5 cm, multifocalidad; hidronefrosis, estadio T; estadio N; metilación de los genes: TMEFF2, RASSF1A, BCRCA1 y GDF15; grado tumoral y ureteroscopia.	
Kim 2015 Seoul National University Hospital	277	Nomograma	Nefroureterectomía radical. Excluido tumor vesical infiltrante previo, adyuvancia / neoadyuvancia, enfermedad hematológica	SCE y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 2 y 5 años.	Estadio T, infiltración linfovascular, rodete vesical, dNLR (cociente neutrófilos) derivados y linfocitos)	Interna: 78 % SLE -80% SCE

Hay múltiples nomogramas predictivos de tasas de supervivencia postoperatoria basados en características anatomopatológicas.

El primer modelo predictivo data de 2009 descrito por Margulis (14) en 2009. 1363 pacientes de 12 centros de USA, Austria, Japón, Francia, Canadá, Italia y Chile. A todos ellos se les realiza nefroureterectomía radical con intención curativa a pacientes no metastásicos y no candidatos a tratamientos conservadores. Las variables finales del modelo fueron: estadio pT, estadio pN, grado tumoral, edad, invasión linfovascular y patrón de crecimiento (sésil).

Posteriormente, Lughezzani (80) también en 2009 elabora su modelo con 2299 pacientes intervenidos mediante nefroureterectomía o ureterectomía segmentaria de Canadá, Italia y Alemania. En su estudio excluye a pacientes

metastásicos y a los pacientes cuyo estadio pN es desconocido. Las variables del modelo fueron: edad, estadio pT, estadio pN y grado tumoral. Evalúa el impacto pronóstico del estadio pT y estadio pN en la mortalidad cáncer específica.

En 2010, Jeldres (157) presenta un nomograma postoperatorio para predecir SCE a los 5 años con las variables: edad, estadio pT, estadio pN y grado tumoral citológico en una muestra de 5918 pacientes de 17 hospitales de EEUU. Excluye los pacientes metastásicos al igual que hacemos en nuestra población.

Cha (158) crea nomogramas para predecir tasas de recurrencia y supervivencia cáncer específica a los 2 y 5 años. Todos los pacientes son tratados mediante nefroureterectomía. Excluye los pacientes con historia de carcinoma vesical infiltrante y los que recibieron terapias adyuvantes o neoadyuvantes. Son un total de 2244 pacientes de: EEUU, Canadá, Austria, Italia, España (H. U. Puerta de Hierro), Francia, Japón y Alemania. Las variables que incluye son: edad, estadio pT, estadio pN, grado tumoral, arquitectura tumoral, infiltración linfovascular y cis concomitante.

Yates (159) elabora un nomograma predictivo de supervivencia cáncer específica a los 3 y 5 años respectivamente. Estudia 667 pacientes de 21 hospitales franceses sometidos a nefroureterectomías con rodete vesical excluyendo pacientes metastásicos y muertes ocurridas en los primeros 30 días. Las variables que emplea son: edad, estadio pT, estadio pN, grado tumoral y localización tumoral.

Roupret (160) en 2013 realiza un estudio multicéntrico de 3387 pacientes de EEUU, Francia, Alemania, Austria, Italia, Canadá, Reino Unido y España (H. U. Puerta de Hierro). En él, solo incluye pacientes con nefroureterectomías radicales con rodete vesical. Excluye a pacientes con antecedente de carcinoma vesical infiltrante y a los que han recibido tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes. Las variables que analiza para predecir la SCE a los 5 años son: edad, estadio pT, estadio pN, arquitectura tumoral e invasión linfovascular.

En el año 2013 Xylinas (161) analizó 1839 pacientes de 15 centros internacionales (EEUU, Francia, Alemania, Italia, Canadá, Austria, Suiza, H. U. Puerta de Hierro, Japón, Inglaterra) para identificar predictores de recurrencia vesical tras tumor de urotelio superior. Los pacientes incluidos en el estudio habían sido sometidos a nefroureterectomía con rodete vesical; ninguno recibió tratamiento neoadyuvante preoperatorio y se excluyeron los pacientes con antecedente de tumor vesical infiltrante y los no músculo-invasivos con alto grado citológico. Las variables del modelo reducido para predecir la recurrencia vesical a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses fueron: edad, género, antecedente de tumor vesical, estadio pT, localización, cis concomitante y linfadenectomía. Además propone otro nomograma con 2 variables más añadidas a las previas: manejo ureteral y cirugía laparoscópica frente a abierta.

Seisen (162) propuso en 2014 un nomograma para predecir la SCE en pacientes sometidos a nefroureterectomía radical, con estadios pT1-3/N0-x. Es el

nomograma con criterios de selección más estrictos; incluye sólo a los pacientes con nefroureterectomías radicales con rodete vesical y además excluye a los pTa, pT4, estadio pN positivos, metastásicos, a los que tienen historia de tumor vesical infiltrante, y a todos los que recibieron tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Incluye 2233 pacientes de 44 hospitales franceses. Finalmente las variables del modelo resultantes son: edad, estadio pT, grado tumoral, arquitectura tumoral, invasión linfovascular y localización tumoral.

Ehdaie (163) realiza un estudio de 253 pacientes intervenidos mediante nefroureterectomía radical con rodete vesical no del Hospital Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Las exclusiones de este estudio fueron las terapias adyuvantes o neoadyuvantes y las metástasis al diagnóstico. Obtiene las variables: filtración glomerular preoperatoria (si mayor, mejores resultados), estadio pT, estadio pN y grado tumoral para predecir SCE y SLE mediante el modelo de regresión de Cox.

Fang (164) propuso un nomograma para predecir la función renal en pacientes que precisarán tratamiento adyuvante postoperatorio. De esta manera, sería posible seleccionar qué pacientes serían candidatos a dosis completa de quimioterapia y cuales a dosis reducida. Se trata de un estudio de 606 pacientes de China sometidos a nefroureterectomía radical; se excluyeron los tumores sincrónicos bilaterales, historia previa de tumor del TUS y manejo conservador del tumor. Finalmente crea dos nomogramas; uno para predecir la alteración de la función renal tras quimioterapia a dosis completa y otro a dosis reducida. Las variables del primero fueron: aclaramiento de creatinina, tamaño tumoral, edad, hidronefrosis y multifocalidad. Las variables del nomograma tras quimioterapia a dosis reducida resultaron: aclaramiento de creatinina, tamaño tumoral, localización tumoral e hidronefrosis.

El último nomograma postoperatorio publicado fue en 2015 por Ishioka (165). Se trata de un estudio de 13 centros de Japón con un total de 754 pacientes intervenidos mediante nefroureterectomía radical excluyendo el antecedente de tumor vesical (o concomitante) y las metástasis al diagnóstico. El nomograma creado predice la recurrencia vesical desde el año hasta los 5 años; es un modelo en el cual estratifica el riesgo en: favorable, intermedio y alto. Las variables fueron: estadio pT, arquitectura tumoral, sexo e infiltración linfovascular.

En la siguiente tabla se incluyen los modelos postoperatorios publicados (Tabla 3).

Tabla 3. Modelos predictivos postoperatorios (157,159–167).

MODELO	CASOS	TIPO	TERAPIA	EVENTO	VARIABLES	VALIDACION/ EXACTITUD
Margulis 2009	1363	Modelo de regresión de Cox	Nefroureterectomía radical con rodete vesical	SCE y SLE en pacientes sometidos a nefroureterectomía tras TTUS en no	Estadio pT, estadio pN, grado tumoral, edad, invasión	

Multicéntrico (12 centros)				candidatos a tratamiento conservador.	linfvascular, patrón de crecimiento (sésil)	
Lughezzani 2009 Multicéntrico	2299	Modelo de regresión de Cox	Nefroureterectomía radical o ureterectomía segmentaria	Impacto pronóstico del estadio pT y estadio pN en la mortalidad cáncer específica	Edad, estadio pT, estadio pN y grado tumoral	
Jeldres 2010 Multicéntrico (17 centros EEUU)	5918	Nomograma	Nefroureterectomía radical con y sin rodete vesical	SCE a los 5 años	Edad, estadio pT, estadio pN, grado tumoral	Externa: 77,3% Interna: 75,4%
Yates 2012 Multicéntrico	667	Nomograma	Nefroureterectomía radical con rodete vesical	SCE a los 3 y 5 años	Edad, estadio pT, estadio pN, grado tumoral, localización tumoral	Interna: 78 %
Cha 2012 Multicéntrico (23 centros)	2244	Nomograma	Nefroureterectomía radical con rodete vesical	SCE y SLE a los 2 y 5 años	Edad, estadio pT, estadio pN, grado tumoral, arquitectura tumoral, infiltración linfvascular, cis concomitante	Interna SCE 81,5 % Interna SLE 76,8 %
Roupret 2012 Multicéntrico	3387	Nomograma	Nefroureterectomía radical con rodete vesical	SCE a los 5 años	Edad, estadio pT, estadio pN, arquitectura tumoral e infiltración linfvascular	Externa 79 % Interna 80 %
Xylinas 2013 Multicéntrico	1839	Nomograma	Nefroureterectomía radical con rodete vesical	Predicción de recurrencia vesical en pacientes con antecedentes de TTUS a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses	Edad, género, antecedente de tumor vesical previo, localización, estadio pT, cis concomitante, linfadenectomía, manejo ureteral, cirugía laparoscópica frente a cirugía abierta	Interna 69,5 %
Seisen 2014 Multicéntrico	2233	Nomograma	Nefroureterectomía radical	SCE a los 5 años	Edad, estadio pT, grado tumoral, localización tumoral, infiltración linfvascular, arquitectura tumoral	Externa 80 % Interna 81 %

Ehdaie 2014 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	253	Modelo de regresión de Cox	Nefroureterectomía radical con rodete vesical	SLE y SCE	Filtración glomerular preoperatoria, estadio pT, pN, grado tumoral	Interna SLE 82 % y SCE 83 % Externa SLE 80 % y SCE 81 %
Fang 2014 Multicéntrico (3 centros Chinos)	606	Nomograma	Nefroureterectomía radical	Predicción de la función renal alterada tras la cirugía en pacientes que precisarán tratamiento quimioterápico adyuvante.	Edad, filtración glomerular estimada, tamaño tumoral, hidronefrosis, multifocalidad, localización tumoral	Interna 75,7 % (dosis completa QT) Interna 83,6 % (dosis reducida QT)
Ishioka 2014 Multicéntrico (13 centros. Japón)	754	Nomograma . Curva ROC	Nefroureterectomía radical sin tumor vesical previo o concomitante	Predecir recurrencia de tumor urotelial en la vejiga en pacientes con antecedente de TTUS a los 5 años (riesgo estratificado en favorable, intermedio y alto)	Arquitectura tumoral, infiltración linfovascular, estadio pT, sexo	Interna 60-62 %

En definitiva, los modelos predictivos de los TTUS son herramientas que nos aportan información acerca del probable pronóstico de estos tumores. Sin embargo, ninguno de los modelos creados es el ideal para elucidar la evolución de los TTUS.

1. C. 3. ESTRATIFICACION DEL RIESGO DE TTUS.

Al igual que en el cáncer vesical superficial, es necesario estratificar el riesgo de los TTUS previo al tratamiento quirúrgico. De esta manera se puede identificar los pacientes más adecuados para tratamiento conservador. Según la literatura, los pacientes con riñón contralateral normofuncionante se pueden clasificar como “TTUS bajo riesgo” o “TTUS alto riesgo” (6,168) (Tabla 4).

Tabla 4. Estratificación del riesgo de TTUS (169).

ALTO RIESGO *	Descripción
Factores clínicos	Tumor > 1 cm
	Alto grado en biopsia
	Citología alto grado
	Características infiltrantes en pruebas de imagen
	Hidronefrosis
	Fallo de tratamiento endoscópico para TTUS bajo riesgo
	Tumor multifocal
	Tumor vesical previo y/o cistectomizado
BAJO RIESGO**	
Factores clínicos	Tumor < 1 cm
	Bajo grado en biopsia tumoral
	Citología bajo grado
	Tumor no infiltrante en pruebas de imagen
	Tumor unifocal

* Alguno de estos factores debe estar presente.

** Todos los factores deben estar presentes.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS.

El carcinoma urotelial de vía urinaria superior representa el 5-10 % de los carcinomas uroteliales. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos en los últimos años, la supervivencia cáncer específica de este tumor a los 5 años es del 73 %. Dado el curso impredecible de esta patología, la eventual predicción de supervivencia y progresión de los tumores diagnosticados en estadios localizados y tratados mediante cirugía con intención curativa, resultaría útil para seleccionar pacientes en función del riesgo, y determinar en ellos el seguimiento a realizar, valorar la inclusión uniforme de pacientes en ensayos clínicos o diseñar tratamientos multimodales ajustados a perfiles pronósticos.

2. OBJETIVOS.

2.1. Primario.

- 2.1.1.** Crear un modelo predictivo de supervivencia global, supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de enfermedad tras identificar los factores pronósticos para pacientes con TTUS tratados mediante cirugía con intención curativa incluyendo variables clínicas y patológicas.

2.2. Secundarios.

- 2.2.1.** Describir las características generales de nuestra serie de pacientes con cáncer de urotelio superior.
- 2.2.2.** Comunicar de manera eficiente los resultados de los modelos creados, mediante el empleo de nomogramas, para facilitar el cálculo de las probabilidades de supervivencia de un paciente dado.
- 2.2.3.** Evaluar la capacidad de predicción de los modelos desarrollados.
- 2.2.4.** Validar externamente dos modelos preexistentes evaluando su capacidad predictiva mediante análisis del poder de discriminación.

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio de cohortes clínico retrospectivo.

2. POBLACIÓN A ESTUDIO: INCLUSIONES, PÉRDIDAS Y EXCLUSIONES.

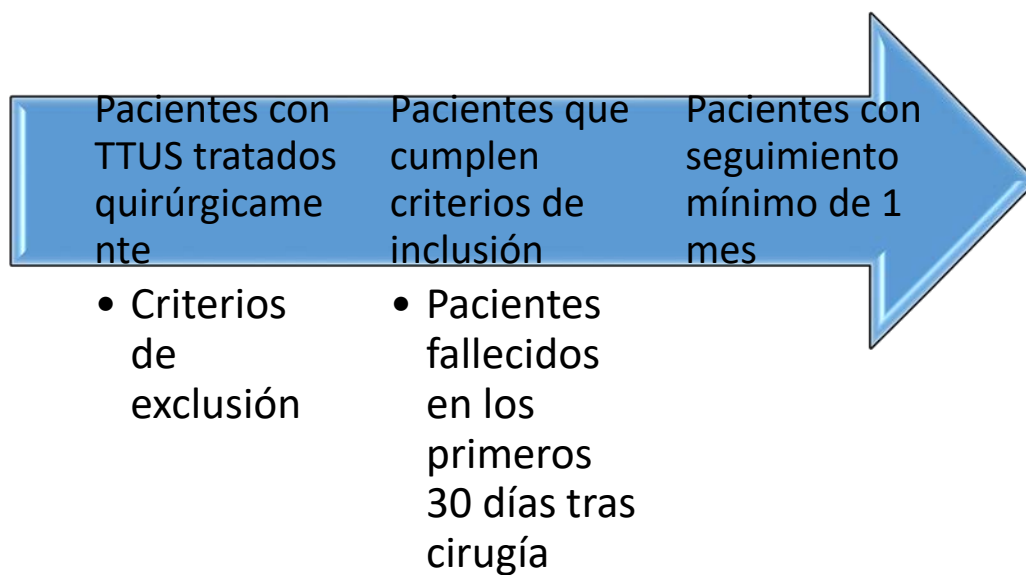
Se incluyen inicialmente en el estudio pacientes diagnosticados de tumores del tracto urinario superior, intervenidos quirúrgicamente en cualquiera de sus variantes histopatológicas, en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, en el periodo comprendido entre Enero de 1993 y Diciembre de 2013, y en el Hospital Nuestra Señora de Sonsoles perteneciente al Complejo Hospitalario de Ávila, entre Enero de 1994 y diciembre de 2013. Dado que el objetivo es predecir, tras el tratamiento quirúrgico realizado con intención curativa, la progresión de la enfermedad y su supervivencia, se han excluidos los siguientes casos:

- Pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico.
- Tumores anatomopatológicos diferentes al carcinoma de células transicionales.

Se revisaron a través de historias clínicas un total de 207 pacientes, 135 del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA) y 72 del Hospital de Ávila (HA). Previamente se excluyeron aquellos pacientes en los que faltaban datos.

Para realizar el análisis de supervivencia global (SG), supervivencia cáncer específica (SCE) y supervivencia libre de enfermedad (SLE), de la muestra inicial, se excluyen además aquellos pacientes fallecidos antes de los 30 días siguientes a la intervención, quedando por tanto **180 pacientes**, cuyo seguimiento y datos son desde la fecha de tratamiento quirúrgico hasta la última revisión realizada en el hospital. (Figura 2)

Figura 2. Diagrama de flujo de pacientes



Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, la mayoría fueron nefroureterectomías ya que es el tratamiento estándar de los TTUS; se realizó tratamiento conservador en algunos pacientes previamente seleccionados según las características tumorales o de los pacientes. La linfadenectomía fue realizada según los hallazgos de TC de extensión o en función de hallazgos quirúrgicos.

3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.

Las variables de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, recogidas para un análisis posterior, fueron las expuestas a continuación:

3.1. VARIABLES INDEPENDIENTES.

3.1.1. Demográficas:

- Sexo: Hombre y mujer.
- Edad: años del paciente en el momento del tratamiento quirúrgico.

3.1.2. Hábitos tóxicos:

- Tabaco: variable dicotómica de antecedente de tabaquismo o no sin considerar el tipo o cuantía. Se analizaron los nunca

fumadores frente a los que alguna vez habían fumado o seguían fumado.

- Exposición ocupacional: se dividieron entre pacientes sometidos a dicha exposición o no.

3.1.3. Enfermedades y comorbilidad asociada.

- Enfermedades no neoplásicas:
 - Hipertensión arterial (HTA): Elevación mantenida de una tensión arterial sistólica por encima de 140 mm Hg y/o diastólica por encima de 90mmHg en pacientes no tratados con fármacos antihipertensivos o bien pacientes que precisaban tratamiento para su control en el momento del diagnóstico.
 - Diabetes mellitus (DM): Cuando los pacientes precisaban de tratamiento distinto a la restricción dietética para alcanzar cifras normales de glucemia.
 - Obesidad: recogida como variable dicotómica de obesidad o no. Se define obesidad como $IMC \geq 30$ ($IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$)
- Enfermedades neoplásicas: Tumores primarios distintos al urotelial que han sido diagnosticados previamente de otro tipo de tumor.
- Escala ECOG: Escala para clasificar a los pacientes en 5 grupos según su estado funcional. Según la tabla recogida, se agruparon en ECOG 0 frente a ECOG ≥ 1 (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación ECOG.

ECOG 0	La persona no presenta ningún síntoma, y puede mantener normalmente sus rutinas cotidianas
ECOG 1	La persona presenta algunos síntomas que no le impiden realizar su trabajo ni sus actividades diarias. Sólo permanece en cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	La persona no puede desempeñar su trabajo. Los síntomas que tiene lo obligan a permanecer en la cama varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. Satisface la mayoría de sus necesidades, pero precisa de ayuda para alguna actividad que antes realizaba
ECOG 3	La persona necesita permanecer en cama más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Requiere ser ayudado para la mayoría de las actividades de la vida diaria.

ECOG 4	La persona permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades cotidianas
ECOG 5	El paciente está a punto de morir.

3.1.4. Estado general.

- Clínica de presentación: Forma en que se detectaban los TTUS.
 - Asintomático: Casual, mediante estudios realizados por otras causas, en pacientes sin clínica derivada del tumor urotelial.
 - Síntomas locales: hematuria macroscópica, dolor lumbar o abdominal.
 - Síntomas sistémicos: Pérdida de peso (más de 5 kg o un 10% del peso habitual sin dieta), astenia, anorexia y fiebre.

Para el análisis también se subdividió la muestra entre los distintos síntomas para poder detectar aquellos que presentaron más de un síntoma.

3.1.5. Pruebas diagnósticas realizadas.

- Pruebas diagnósticas de imagen: no se realizaron en todos los pacientes:
 - Urografía intravenosa
 - Tomografía axial computarizada (TAC)
 - Resonancia magnética.
 - Ureteroscopia diagnóstica.
 - Pielografía ascendente.
- Función renal medida con creatinina sérica, considerándose alterada si mayor de 1,35 mg/dl.
- Citología de orina por vaciado vesical.
- Cistoscopia con o sin citología urinaria selectiva.

3.2. VARIABLES ASOCIADAS AL TUMOR.

3.2.1. Relacionadas con pruebas de imagen.

Mediante TC, UIV o RM se pueden determinar distintas variables.

- Afectación ganglionar o no.
- Sospecha de metástasis.
- Tamaño tumoral.
- Presencia o no de hidronefrosis.

- Lateralidad del tumor.

3.2.2. TNM según la clasificación de 2009.

- Estadio T: Tumor primario, definido por los hallazgos patológicos. Se agruparon después en Ta-T1-Tis frente a T2-T3-T4.
- Estadio N: Ganglios linfáticos regionales. La pN se agrupó en N0-Nx o N+.
- Estadio M: Metástasis a distancia.

3.2.3. Variables patológicas.

- Tipos histológicos.
- Tamaño tumoral. Expresado en cm.
- Grado citológico (G). Siendo grado I, II y III.
- Necrosis histológica. Definida como la presencia de necrosis coagulativa microscópica tumoral; no se considera necrosis a los cambios degenerativos como la hialinización, hemorragia y fibrosis.
- Multifocalidad. Presencia de varios tumores en una misma pieza quirúrgica.
- Localización del tumor (pelvis, cáliz, uréter proximal, medio o distal).
- Diferenciación escamosa. Lesiones de patrón de crecimiento infiltrativo y comportamiento local y metastásico agresivo.
- Infiltración linfovascular: Invasión de células neoplásicas en vasos microscópicos o existencia de trombos murales en vasos microscópicos tumorales.
- Tipo de crecimiento celular: papilar- sólido- ambos.
- Existencia o no de carcinoma in situ.
- Afectación de los márgenes quirúrgicos de resección.

3.3. VARIABLES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO REALIZADO.

3.3.1. Técnicas quirúrgicas.

Se recoge la fecha del tratamiento quirúrgico y la técnica realizada.

- **Nefroureterectomía radical:** exéresis del riñón por fuera de los límites de la fascia de Gerota, incluyendo la glándula suprarrenal y el uréter completo, ya sea cirugía abierta o laparoscópica, con desinserción endoscópica del uréter terminal o con resección de rodete vesical vía abierta.
- **Ureterectomía parcial:** con reimplante ureteral en vejiga o con anastomosis ureteral termino-terminal.

- **Resección percutánea de tumor. Ureteroscopia con extracción.**

3.3.2. Complicaciones postquirúrgicas.

Se agruparon en 2 grupos: complicaciones sí o no.

Se especifican los diferentes tipos de complicaciones: sepsis, fiebre, infección de herida quirúrgica, patología médica, íleo paralítico, sangrado postoperatorio, fistula ureteral, infección nosocomial, infarto agudo de miocardio (IAM), fracaso renal agudo (FRA), tromboembolismo pulmonar (TEP), fístula intestinal, hematoma/colección infectada, fístula vésico-cutánea.

Posteriormente se agrupan según la clasificación de Clavien-Dindo (170) (Tabla 6).

Tabla 6. Complicaciones de Clavien-Dindo.

No complicaciones	No complicaciones
Clavien I	Cualquier desviación del postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico o endoscópico o radiología intervencionista.
Clavien II	Complicación que requiere tratamiento farmacológico, transfusión hemática o nutrición parenteral.
Clavien III	Complicación que requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o intervencionismo radiológico <ul style="list-style-type: none"> • IIIa sin anestesia general • IIIb con anestesia general
Clavien IV	Complicación que requiere ingreso en la UCI <ul style="list-style-type: none"> • IVa disfunción de un único órgano • IVb fallo multiorgánico
Clavien V	Exitus

3.4. VARIABLES ASOCIADAS AL SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN TUMORAL.

Los pacientes se dividen en vivos (con curación completa o con progresión de la enfermedad) y muertos (por la enfermedad o por otra causa). Analizamos el tiempo de seguimiento en meses de la totalidad de los pacientes, la fecha de éxitus, la fecha de pérdida de seguimiento y la fecha de finalización de recogida de datos de los pacientes. El tiempo de supervivencia es aquel transcurrido desde la fecha de la realización de la

cirugía hasta la fecha de la última revisión o la fecha de éxitus. Y supervivencia libre de enfermedad, el tiempo transcurrido desde el tratamiento quirúrgico del tumor primario hasta la progresión del tumor en forma de recidiva local y/o metástasis a distancia.

- Recidiva local: desarrollo del tumor en la pelvis o uréter remanente tras una cirugía conservadora, o recurrencia de la enfermedad en la fosa renal, en la glándula suprarrenal ipsilateral, o en los ganglios linfáticos retroperitoneales ipsilaterales. Se recoge la fecha de la recidiva.
- Metástasis a distancia: diagnosticadas mediante las pruebas de imagen o por estudio patológico. Se señala la fecha de la aparición de dichas metástasis.
- Realización o no de cirugía, bien sea de la recidiva local, o de las metástasis a distancia, y fecha de dicha cirugía.
- Administración de quimioterapia/radioterapia adyuvante o no.
- Recidiva en la vejiga durante el seguimiento.

4. METODOLOGÍA DE LA OBTENCIÓN DE DATOS.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a una evaluación preoperatoria que incluye historia clínica, analítica sanguínea (con pruebas de función renal) y estudios de imagen de abdomen.

La información de los pacientes se obtiene a través de las historias clínicas. Se revisan las hojas de quirófano y el archivo de anatomía patológica. Encontramos los datos del seguimiento en las revisiones de las consultas externas de los Servicios de Urología, así como en la asistencia de los pacientes a consultas externas de otras especialidades de los hospitales incluidos en el estudio.

Se emplea además la Asistencia al Registro civil o llamada telefónica para confirmar el estado de éxitus y causa de la muerte, en aquellas situaciones dudosas.

Después de la recogida de datos se procedió a la anonimización del registro de la base de datos para cumplir con la ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE número 298, de 14 de diciembre de 1999).

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos de todas las variables a estudio se introdujeron en una hoja del programa Excel. Posteriormente, se realizó una exportación de los mismos al programa estadístico STATA/SE versión 10 y versión 12 para la creación de nomogramas.

5.1. COMPARACIÓN DE COHORTES.

Comparación de variables relevantes entre las muestras procedentes de los 2 centros mediante las pruebas de Chi².

5.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

El análisis descriptivo de las características de la población a estudio se realizó al analizar las variables ya descritas. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias en porcentaje y número absoluto. Las variables cuantitativas se describen con su media y desviación estándar (DE) si eran simétricas, o con su mediana e intervalo intercuartílico (IIQ) si eran asimétricas. Todos estos datos se reflejan en tablas o gráficos para una rápida comprensión visual.

5.3. ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS DESENLACES CLINICOS.

Las funciones de supervivencia para las variables a estudio se estimaron con el método Kaplan-Meier, en referencia a los eventos de muerte, muerte por TTUS y recidiva. Dichas funciones quedan reflejadas gráficamente a modo de curvas en función del tiempo. Las diferencias entre las curvas de supervivencia se valoran mediante el test de Log-Rank, el cual consiste en comparar el número de eventos observados en cada uno de los subgrupos con el número de eventos esperados, en el caso de que la distribución de la variable dependiente fuera la misma en todas las categorías (hipótesis nula). Dichas curvas de supervivencia indican la probabilidad de SG, SCE y SLE.

A continuación se realizó el análisis univariante mediante regresión de Cox en relación a la SG, SCE y SLE. De cada variable se obtuvo su significación estadística (p) y su "hazard ratio" (HR) o razón de tasas, junto con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Esta razón de tasas representa el riesgo de padecer el evento a estudio en el instante t . Los datos quedan reflejados en tablas.

La asunción del riesgo proporcional para aplicar los modelos de Cox de todas las variables se evaluó mediante la prueba de Schoenfeld, en los que si el valor de p era < 0.05 se rechazaba la asunción de proporcionalidad del riesgo.

5.4. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LOS DESENLACES CLÍNICOS.

Se realizó estudio multivariado de Cox o de riesgos proporcionales para identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables pronósticas y el tiempo de ocurrencia de un evento, además de predecir la probabilidad de supervivencia de un determinado sujeto a un tiempo concreto según los valores de las variables explicativas o pronósticas. Es entonces el producto de dos componentes, uno, que depende del tiempo y que representa las tasas instantáneas de riesgo de un sujeto hipotético con valor 0 en todas las variables predictivas y otro, que es la combinación lineal, sin término constante, de las variables explicativas X y que depende sólo de las variables pronóstico y no del tiempo.

Aunque en este estudio, dado el diseño observacional y retrospectivo, no se hace una estimación del tamaño muestral, si se estima el número de variables a introducir en el modelo máximo, en función del número de eventos que presenta nuestra muestra para el desenlace clínico. En el nomograma final, se introduce una variable por cada 10 sucesos del evento a estudio aproximadamente.

Para incluir las variables que formaron parte del nomograma, se desarrolló el análisis multivariado de Cox o de riesgos proporcionales, siguiendo el principio de Parsimonia además de la importancia clínica de las variables. El hecho de que las variables fueran significativas ($p < 0,01$) en el estudio univariado, no implicó necesariamente su introducción para los modelos a crear. La inclusión de variables fue clínica y estadística. El modelo final se determinó desde un modelo saturado empleando la técnica hacia atrás (estrategia *backward*), eliminando aquellas variables que no eran significativas con el evento estudiado. Con los coeficientes calculados del modelo final, se construyó nuestro modelo predictivo en forma de nomograma, siendo la representación gráfica del impacto relativo de cada factor pronóstico dentro del modelo que predice el pronóstico de un paciente a un determinado tiempo para uno de los desenlaces clínicos. Se creó un modelo final forzado para poder incluir la variable grado citológico tras ser eliminada por la estrategia *backward*.

5.5. APLICACIÓN DE LOS NOMOGRAMAS PRONÓSTICOS A LA SERIE ESTUDIADA.

A los resultados de la serie se les aplican los nomogramas postoperatorios de TTUS establecidos internacionalmente y con validación externa, en relación a la supervivencia cáncer específica (SCE) y a la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

- Predicción de progresión y supervivencia tras la cirugía utilizando las características patológicas:

- Nomograma de Yates.
- Nomograma de Cha.

5.6. VALORACION DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS MODELOS CREADOS.

La capacidad predictiva del modelo final se evaluó, mediante el análisis de su calibración y mediante su capacidad de discriminación, que permitían realizar una validación interna del modelo.

El análisis de la calibración de dicho modelo se realizó de forma gráfica, mediante la comparación de curvas de supervivencia predichas por el modelo y curvas de supervivencia reales estimadas por Kaplan-Meier. Previamente a ello se creó un índice pronóstico (IP) a partir del modelo:
$$\text{modelo: IP} = \alpha_0 + \alpha_1 x_1 + \alpha_2 x_2 + \dots + \alpha_k x_k.$$

Posteriormente se dividió la muestra en grupos de riesgo (1,2 y 3). Se considera grupo de riesgo 1 como bajo riesgo, grupo de riesgo 2: intermedio y grupo de riesgo 3: alto; aplicando al IP puntos de corte por n-ciles de pacientes con evento. Una vez obtenidas las dos curvas, se procedió a la comparación de ambas para objetivar la validez del modelo. Se evaluó el coeficiente de Shrinkage sin encontrar sobreajuste.

La capacidad de discriminación se analizó mediante el índice de concordancia de Harrell, donde un valor de 0,5 indica que el modelo pronóstico tiene nula capacidad discriminatoria, y un valor de 1 indica que discrimina perfectamente entre aquellos pacientes en los que se observará el evento o desenlace de interés, frente a los que no.

Como último punto, se valoró la aplicabilidad de dos modelos preexistentes, analizando el índice de concordancia de Harrell. Se valoró la aplicabilidad del modelo a la muestra que nosotros habíamos empleado para el desarrollo de nuestro propio modelo y que no cumplía estrictamente los criterios de exclusión de autor ni presentaba las variables categorizadas de la misma forma.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error $\alpha < 0.05$.

El paquete estadístico empleado fue STATA/SE v10 y v12.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

De una muestra inicial de 207 pacientes se excluyeron para el análisis de supervivencia, un total de 27 casos. Se realizó el estudio descriptivo de los 207 pacientes y para el análisis de supervivencia global, cáncer específica y libre de enfermedad, quedaron un total de 180 pacientes.

Se eliminaron 11 pacientes que presentaron una muerte precoz (antes de los 30 días siguientes a la intervención), 12 pacientes con metástasis al diagnóstico y 10 que presentaban tumores de características histológicas distintas al carcinoma de células transicionales. En varios de estos pacientes coexistieron dos o tres de los criterios de exclusión, eliminando finalmente 27 pacientes.

1. HOMOGENEIDAD DE COHORTES.

Tabla 7. Datos descriptivos de ambos centros.

Variable		H. Alcalá de H. (n, %)	H. De Ávila (n, %)	p
Edad (mediana; Intervalo Confianza (IC))		68,51 (60,91-77,16)	70,74 (63,52-77,21)	0,425
Tabaco		95 (70,37%)	56 (77,78%)	0,253
ECOG	0	93 (68,89%)	56 (77,78%)	0,175
	≥1	42 (31,11%)	16 (22,22%)	
Clínica	Asintomática	38 (28,15%)	21 (29,17%)	0,877
	Sintomática	97 (71,85%)	51 (70,83%)	
Grado Histológico	1	33 (25,78%)	3 (4,35%)	0,001
	2	44 (34,38%)	28 (40,58%)	
	3	51 (39,84%)	38 (55,07%)	
Estadio T	Ta/Tis/T1	66 (51,16%)	28 (41,18%)	0,189
	T2/T3/T4	63 (48,84%)	40 (58,82%)	
CIS		16 (11,94%)	10 (14,08%)	0,661
Neo vesical previa		38 (28,15%)	26 (36,11%)	0,238
Éxitus por tumor		29 (25%)	17 (26,56%)	0,818
Éxitus		52 (44,83%)	27 (42,19%)	0,733

De los 207 pacientes, 135 resultaron del Hospital de Alcalá de Henares y 72 del Hospital de Ávila. De los pacientes excluidos para análisis de supervivencia 19 eran del H. de Alcalá y 8 del H. de Ávila.

2. DESCRIPCION DE LA MUESTRA.

2.1. DATOS ASOCIADOS AL PACIENTE.

2.1.1. DEMOGRÁFICOS.

2.1.1.1. Sexo.

La distribución por sexo de los pacientes fue de 79,1% (165) hombres y 20,3% (42) mujeres.

2.1.1.2. Edad.

La media de edad fue de 69 años (DE: 10, rango: 34-92) y la mediana de 69 años, con intervalo intercuartílico (IIQ) de 61-77 años.

2.1.2. HÁBITOS TÓXICOS.

2.1.2.1. Tabaco.

El 27,1% (56) eran pacientes no fumadores, el 72,9% (151) fumadores o ex-fumadores.

2.1.2.2. Exposición ocupacional.

Tan solo 2 pacientes presentaron dicha exposición frente a 205 que no (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de datos demográficos y hábitos tóxicos.

Sexo %, (n)	Varones 79,1% (165)	Mujeres 20,3% (42)
Edad	Mediana 69 años con IIQ 61-77	
Tabaco %, (n)	Fumadores 72,9% (151)	No fumadores 27,1% (56)
Exposición ocupacional %, (n)	Si 1% (2)	No 99% (205)

2.1.3. ENFERMEDADES.

2.1.3.1. Enfermedades no neoplásicas.

Entre las enfermedades asociadas destaca la HTA que se encontró en el 47,3% (98) de los pacientes. Presentaron DM un total de 32 pacientes (15,5%) y obesidad 52 pacientes (25,1%).

2.1.3.2. Enfermedades neoplásicas.

Un 13% (27) presentó una patología oncológica distinta al tumor de urotelio superior o carcinoma vesical.

Respecto a los pacientes que tenían antecedente de carcinoma urotelial previo, se encontraron un total de 64 (30,9%) pacientes. (Tabla 9)

Tabla 9. Distribución de patologías concomitantes.

Patología	Porcentajes (n)	
No neoplásicas	HTA	47,3% (98)
	DM	15,5% (32)
	Obesidad	25,1% (52)
Neoplásicas	Carcinoma vesical previo	30,9% (64)
	Patología tumoral previa	13% (27)

2.1.3.3. Escala ECOG.

La mayoría de pacientes, 149 (72%), tenían ECOG 0, y solamente presentaban ECOG ≥ 1 un 28% (58) (Tabla 10).

Tabla 10. Distribución de Escala ECOG.

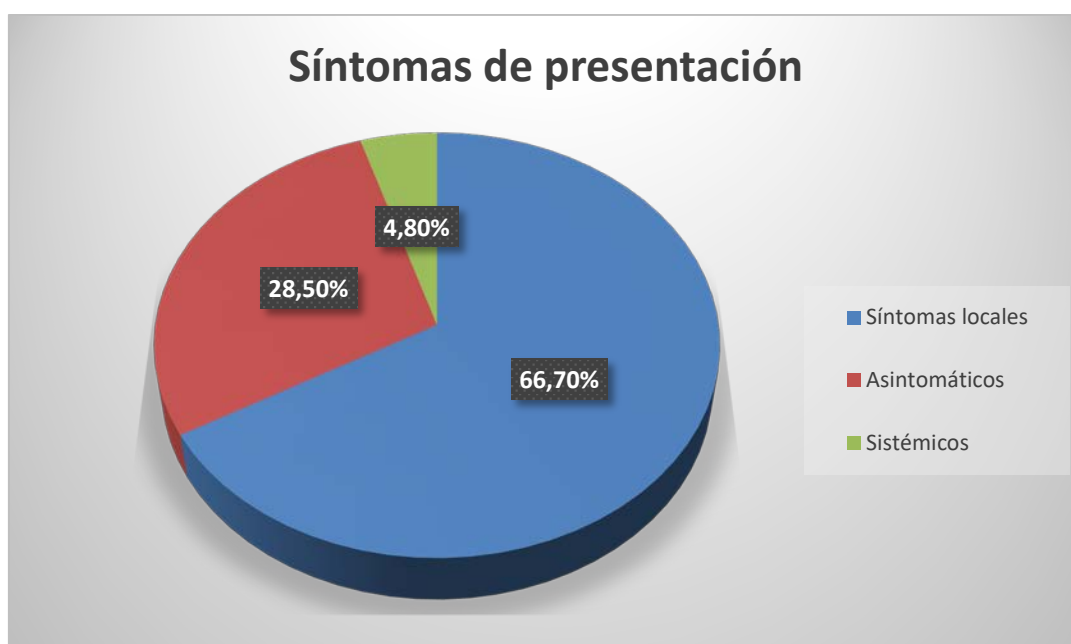
Escala ECOG	Porcentajes (n)
ECOG 0	72% (149)
ECOG ≥ 1	28% (58)

2.1.4. ESTADO GENERAL.

2.1.4.1. Síntomas de presentación.

El 66,7% (138) de los pacientes presentaron algún síntoma local, mientras que solo el 28,5% (59) se diagnosticaron de manera incidental y el 4,8% (10) con síntomas sistémicos (Figura 3).

Figura 3. Distribución de pacientes según síntomas de presentación.



Entre los pacientes sintomáticos, el principal síntoma de presentación fue la hematuria macroscópica 63,8% (132), seguido del dolor lumbar o abdominal 22,2% (46). (Tabla 11)

Tabla 11. Distribución de pacientes sintomáticos.

Sintomatología	Sí %, (n)	No %, (n)
Hematuria macroscópica	63,8% (132)	36,2% (75)
Dolor lumbar/abdominal	22,2% (46)	77,8% (161)
Pérdida de peso.	4,8% (10)	95,2% (197)

2.1.5. PRUEBAS DIAGNOSTICAS REALIZADAS.

2.1.5.1. Pruebas de imagen.

La mayoría de los pacientes pudieron ser diagnosticados mediante tomografía computarizada 88,9% (186); en el 4,8% (10) fue dudoso y normal en 6 pacientes (2,9%), por lo que se emplearon además otras técnicas diagnósticas. Solo a 5 pacientes (2,4%) no se les realizó TC, por ser los casos con fechas más antiguas y precisar intervención urgente.

En el caso de la UIV, fue diagnóstica en el 49,7% (103), resultó dudosa en el 13% (27) y normal 1,9% (4). No fue necesaria urografía en 73 pacientes porque ya se tenía diagnóstico con otras pruebas complementarias.

Se realizó pielografía ascendente a 49 pacientes en los que había dudas tras la UIV o TC, siendo diagnóstica en 44 pacientes (21,3%) y dudosa en 3 pacientes (1,5%). (Tabla 12)

La ureteroscopia diagnóstica no fue realizada en la mayoría de pacientes. Se llevó a cabo en 18 pacientes, fue diagnóstica en 13 de ellos (6,3%) y normal en 5 (2,4%).

Tabla 12. Distribución de pacientes diagnosticados por imagen.

Prueba de imagen	Resultados %, (n)	
UIV	Normal	1,9% (4)
	Diagnóstica	49,7% (103)
	Dudosa	13% (27)
TC	Normal	2,9% (6)
	Diagnóstica	88,9% (186)
	Dudosa	4,8% (10)
Pielografía ascendente	Normal	1% (2)
	Diagnóstica	21,3% (44)
	Dudosa	1,5% (3)

2.1.5.2. Función renal.

Se midió mediante creatinina sérica (Cr) cuantificada en mg/dl; se encontró alterada previa a la intervención en el 28% (58) de los casos. El porcentaje de pacientes que presentaron insuficiencia renal en algún grado tras la intervención, es de 48,4% (92) (Tabla 13 y 14).

Tabla 13. Función renal alterada antes y después de la intervención.

Función renal	Alterada %, (n)	Normal %, (n)
Preoperatoria	28% (58)	72% (149)
Postquirúrgica	48,4% (92)	51,6% (96)

Respecto a los datos de creatinina presentes al diagnóstico, 6 meses, 1 año, 3 y 5 años se describen en la siguiente tabla.

Tabla 14. Niveles de creatinina con su intervalo intercuartílico.

Variable	Observados	Media	Mediana (IIQ)
Cr (Dx)	202	1,2	1,1 (0,9-1,3)
Cr (6m)	142	1,4	1,2 (1-1,4)
Cr (1a)	149	1,4	1,2 (1-1,5)
Cr (3a)	106	1,3	1,2 (1-1,5)
Cr (5a)	73	1,5	1,2 (1-1,5)

2.1.5.3. Citología de orina.

Se considera negativa, positiva, sospechosa o no concluyente. La más prevalente en nuestra serie fue la negativa 43,9% (90 pacientes). En dos casos no se realizó, pues la sospecha inicial era de carcinoma renal y no de tumor del tracto urinario superior (Tabla 15).

Tabla 15. Distribución de la citología de orina.

Citología de orina	Frecuencia	Porcentaje
Negativa	90	43,9 %
Positiva	46	22,4 %
No concluyente	44	21,4 %
Sospechosa	25	12,2 %

2.1.5.4. Cistoscopia y/o citología selectiva.

La cistoscopia fue normal en 179 (86,5%) pacientes y asociaron tumor vesical concomitante un total de 27 (13%) pacientes. La mayoría de las cistoscopias se realizaron en el mismo acto quirúrgico de la nefroureterectomía y no se tomaron citologías selectivas más que en el 30% (62) de los pacientes (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados de la cistoscopia.

Cistoscopia	Frecuencia	Porcentaje
Normal	179	86,5%
Positiva	27	13 %
No realizada	1	0,5%

2.2. VARIABLES ASOCIADAS AL TUMOR.

2.2.1. HALLAZGOS EN PRUEBAS DE IMAGEN.

2.2.1.1. Afectación ganglionar.

La mayoría de los pacientes, el 89,9% (186), no presentaron afectación ganglionar en el estudio de extensión.

2.2.1.2. Afectación metastásica.

Según las pruebas de imagen, un total de 10 pacientes (4,8%) presentaron hallazgos sugerentes de afectación metastásica.

2.2.1.3. Tamaño del tumor.

El tamaño radiológico medio fue de 3 cm (DE: 3 cm, rango: 0,5-10) y el tamaño mediano 3,56 cm (IIQ: 2-4,8 cm).

2.2.1.4. Hidronefrosis.

Se encontró presencia de hidronefrosis en 103 (49,8%) pacientes mientras que los otros 103 (49,8%) pacientes, no la tenían. En un paciente no fue posible averiguarlo.

2.2.1.5. Lateralidad del tumor:

Respecto a la lateralidad, el 58,9% (122 en el lado izquierdo y el 41,1% (85) en el derecho (Tabla 17),

Tabla 17. Resultados de hallazgos en las pruebas de imagen.

VARIABLES	Porcentajes (n)	
Afectación ganglionar	SI	9,7% (20)
	NO	89,9% (186)
Afectación metastásica.	SI	4,8% (10)
	NO	95,2% (197)
Tamaño tumor	Mediana 3,56 cm. Media 3 cm	
Hidronefrosis	SI	49,8% (103)
	NO	49,8% (103)
Lateralidad del tumor	DERECHO	41,1% (85)
	IZQUIERDO	58,9% (122)
Anulación funcional renal	SI	13% (27)
	NO	87% (180)

2.2.1.6. Anulación funcional renal.

El hallazgo en las pruebas de imagen de anulación de la unidad renal estudiada se evidenció en el 13% de los pacientes (27).

2.2.2. VARIABLES PATOLÓGICAS.

2.2.2.1. Tipos histológicos.

El 95,2% (197) son tumores de células transicionales. Los otros 10 tumores corresponden a otros subtipos histológicos; según la tabla descrita a continuación, que se excluyen posteriormente para el análisis de supervivencia (Tabla 18).

Tabla 18. Tipos histológicos.

HISTOLOGÍA	Frecuencia	Porcentaje
Transicional	197	95,17%
Carcinoma escamoso	2	0,97%
Adenocarcinoma	2	0,97%
Linfoepitelioma	1	0,48%
Melanoma	1	0,48%
Plasmocitoide	1	0,48%
Papiloma urotelial(benigno)	2	0,97%
Otros	1	0,48%

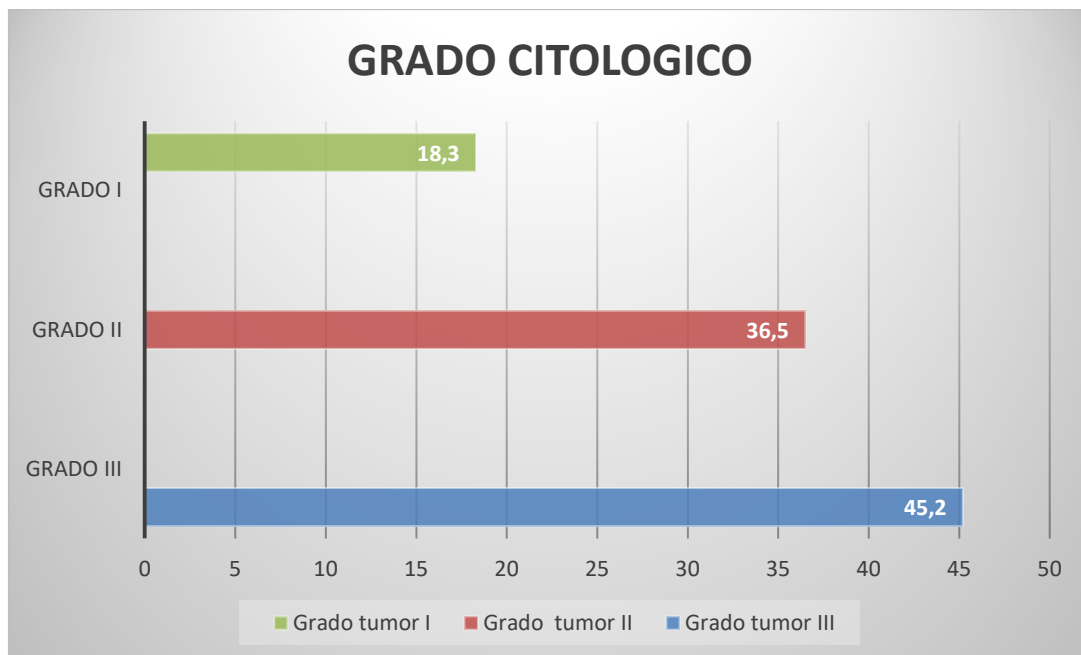
2.2.2.2. Tamaño tumoral.

El tamaño patológico medio fue de 4,1 cm (DE: 3,1 cm, rango: 0,2-25) y el tamaño mediano 3,5 cm (IIQ: 2-5,5 cm).

2.2.2.3. Grado citológico.

El grado predominante fue el grado III con un 45,2% (89), seguido del grado II (36,5%, 72 pacientes) y el grado I (18,3%, 36 pacientes). Los pacientes de histología diferente a la transicional no presentaban grado citológico. (Figura 4)

Figura 4. Distribución del Grado citológico.



2.2.2.4 Necrosis tumoral.

Se describe la presencia de necrosis en el 12,6% (26) de los tumores estudiados.

2.2.2.5. Multifocalidad.

Sólo en el 15,5% (32) se halló multifocalidad de TTUS.

2.2.2.6. Localización del tumor.

El 48,7%(101) de los tumores se encontraron en la pelvis renal, el 29,4% (61) en uréter distal, mientras que únicamente el 1,4% (3) fue en uréter proximal y el 4,8% (10) en uréter medio.

2.2.2.7. Infiltración linfocascular.

La infiltración linfocascular aparece descrita en el 18,8% (39) de los tumores.

2.2.2.8. Crecimiento celular.

La mayoría de los tumores estudiados fueron del tipo papilar, un 82,6% (171); presentaron crecimiento sólido el 14,5% (30) y el 2,9% (6) fueron mixtos (Tabla 19).

Tabla 19. Variables patológicas I.

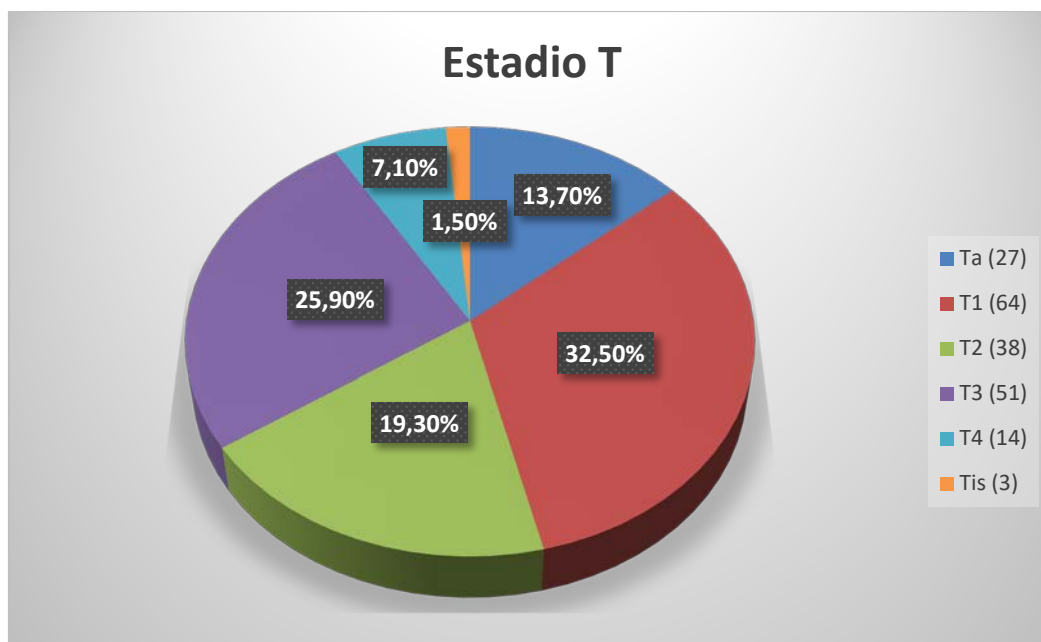
Variables	Porcentajes (n)	
Necrosis	sí	12,6% (26)
	no	87,4% (181)
Multifocalidad	sí	15,5% (32)
	no	84,5% (175)
Localización del tumor	Pelvis renal	48,7% (101)
	Uréter distal	29,4% (61)
	Multifocales	15,5% (32)
	Uréter medio	4,8% (10)
	Uréter proximal	1,4% (3)
Infiltración linfovascular	sí	18,8% (39)
	no	81,2% (168)
Crecimiento celular.	papilar	82,6% (171)
	sólido	14,5% (30)
	mixto	2,9% (6)

2.2.2.9. TMN.

El 47,7% (94) fueron tumores estadio Ta-Tis-T1, el 94,2% (195) N0-Nx y así el 94,2% (195) M0 (Figura 5, Tabla 20).

Respecto al estadio T, el 13,7% (27) fueron Ta, el 32,5% (64) T1, el 19,3% (38) T2, el 25,9% (51) T3, el 7,1% (14) T4 y el 1,5% (3) Tis.

Figura 5. Distribución de estadio T.



El 80,7% (167) se clasificaron como tumores Nx puesto que no se les realizó linfadenectomía. De los 40 pacientes sometidos a ésta, solo en 12 se hallaron adenopatías patológicas (Tabla 20).

Tabla 20. Distribución de estadio N.

Estadio N	Frecuencia	Porcentaje
Nx	167	80,7%
N0	28	13,5%
N1	8	3,9%
N2	4	1,9%

2.2.2.10. Carcinoma in situ.

Solo encontramos 26 pacientes (12,6%) con cis concomitante.

2.2.2.11. Afectación de márgenes quirúrgicos.

La mayoría de los pacientes, 198 (95,6%), presentaban márgenes quirúrgicos libres de afectación tumoral.

2.2.12. Diferenciación escamosa.

Solo en el 5,3% (11) se halló dicha diferenciación epidermoide (Tabla 21).

Tabla 21. Variables patológicas II.

Variables	Resultados % (n)	
Carcinoma in situ	Sí	12,6% (26)
	No	87,3% (179)
Márgenes quirúrgicos	Sí	4,4% (9)
	no	95,6% (198)
Diferenciación escamosa	Sí	5,3% (11)
	No	94,7% (196)

2.3. DATOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO.

2.3.1. DEMORA QUIRÚRGICA MAYOR DE 90 DÍAS.

La media de espera para intervención desde el diagnóstico fue de 48 días (DE: 56) y la mediana de 69 días (IIQ 32-70).

2.3.2. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.

De los 207, 162 pacientes (78,3%) fueron tratados con nefroureterectomía; en 41 (19,8%) pacientes se realizó ureterectomía parcial u otras técnicas conservadoras y ureteroscopia con resección endoscópica en 4 (1,9%) pacientes (Tabla 22).

La mayoría fueron cirugías abiertas, realizándose sólo 21 (10,1%) nefroureterectomías laparoscópicas.

Se realizó linfadenectomía a 40 pacientes (19,3%), dado que se visualizaron posibles adenopatías en pruebas de imagen o se sospechó que podían estar afectadas durante la cirugía.

Tabla 22. Técnicas quirúrgicas.

Técnica quirúrgica	Frecuencia	Porcentaje
Nefroureterectomía	162	78,3%
Ureterectomías u otras técnicas conservadoras	41	19,8%
Ureteroscopia con resección endoscópica.	4	1,9%

2.3.3. COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS.

El 69,6% (144) de los pacientes no presentaron ningún tipo de complicación.

En el postoperatorio inmediato (30 días tras cirugía), fallecieron 11 pacientes (5,3%), que se excluyeron para el análisis de supervivencia.

Si separamos por complicaciones de la Clasificación Clavien-Dindo, los pacientes con complicaciones Clavien mayores o iguales a 2 fueron un total de 47, lo que supone un 22,7% (Tabla 23).

Tabla 23. Índice de complicaciones Clavien-Dindo.

CLASIFICACIÓN CLAVIEN	Frecuencia	Porcentaje
No complicaciones	144	69,6%
Clavien I	16	7,7%
Clavien II	29	14,1%
Clavien IIIa	3	1,5%
Clavien IIIb	2	0,9%
Clavien IV	2	0,9%
Clavien V	11	5,3%

2.3.4. TRANSFUSION SANGUINEA.

Solo precisaron transfusión el 16,4% (34) de los pacientes (Tabla 24).

Tabla 24. Índice de transfusión sanguínea.

Transfusión	Frecuencia	Porcentaje
No	173	83,6%
Si	34	16,4%

2.4. VARIABLES ASOCIADAS AL SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN TUMORAL.

2.4.1. PROGRESION TUMORAL.

Para el análisis de supervivencia y progresión tumoral se realizó el estudio de 180 pacientes, de los cuales la progresión global, a distancia o local, fue del 25% (45). Algunos pacientes presentaron recidiva local y metástasis.

El tiempo mediano hasta la progresión tumoral fue de 8,4 meses (IIQ: 4,2-17,8).

2.4.1.1. Recidiva local.

Se encontró solamente recidiva local en el 5,5% (10), suponiendo el 22,2 % de los pacientes que presentan progresión tumoral.

2.4.1.2. Metástasis a distancia.

Presentaron aparición de metástasis a distancia durante el seguimiento 17 pacientes (9,4%).

2.4.1.3. Recidiva local y metástasis.

Los pacientes que presentan recidiva local y metástasis suponen un 10% (18) del total y un 40% de las progresiones.

2.4.2. EXÉRESIS DE LA RECIDIVA LOCAL.

Se practicó tratamiento quirúrgico exerético en 8 pacientes (4,4%) de los 10 que presentaron recidiva local.

2.4.3. QUIMIOTERAPIA/ RADIOTERAPIA (RT) ADYUVANTE.

Se sometió a tratamiento adyuvante a 7 pacientes (3,8%).

2.4.4. RECIDIVA VESICAL DURANTE EL SEGUIMIENTO.

El 42,7% (77) de los pacientes recidivaron en vejiga durante el seguimiento.

2.4.5. QUIMIOTERAPIA (QT) METASTÁSICA.

De los pacientes que presentaron algún tipo de progresión, recibieron tratamiento quimioterápico un total de 20 pacientes (11,1% de los 180 pacientes), lo que implica el 44,4% de los pacientes que presentan progresión tumoral (Tabla 25).

Tabla 25. Variables asociadas al seguimiento y progresión tumoral.

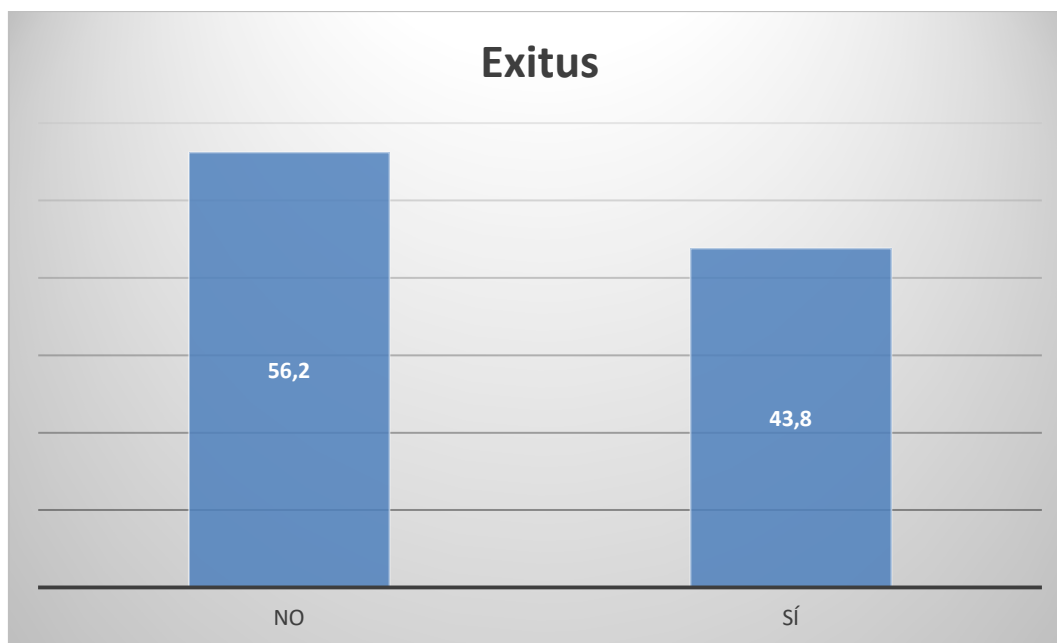
VARIABLES	Resultados %, (n)	
Progresión tumoral	Sí	25% (45)
	No	75% (135)
Metástasis a distancia únicamente	Sí	9,4% (17)
	No	90,6% (163)
Recidiva local únicamente	Sí	5,5% (10)
	No	94,5% (170)
Metástasis y recidiva local combinada	Sí	10% (18)
	No	90% (162)
Recidiva vesical	Sí	42,7% (77)
	No	57,3% (103)

2.4.6. MUERTE POR CUALQUIER CAUSA.

De los 180 pacientes, 79 (43,8%) fallecen durante el seguimiento del estudio.

El tiempo mediano hasta la muerte fue de 34,6 meses (IIQ: 11,8-70,1) (Figura 6).

Figura 6. Distribución de casos por muerte global.



2.4.7. MUERTE CÁNCER-ESPECÍFICA.

De los 180 pacientes, 46 (25,6%) pacientes mueren por el tumor estudiado. Del total de los 79 pacientes fallecidos, el 58,2% muere a consecuencia del tumor estudiado.

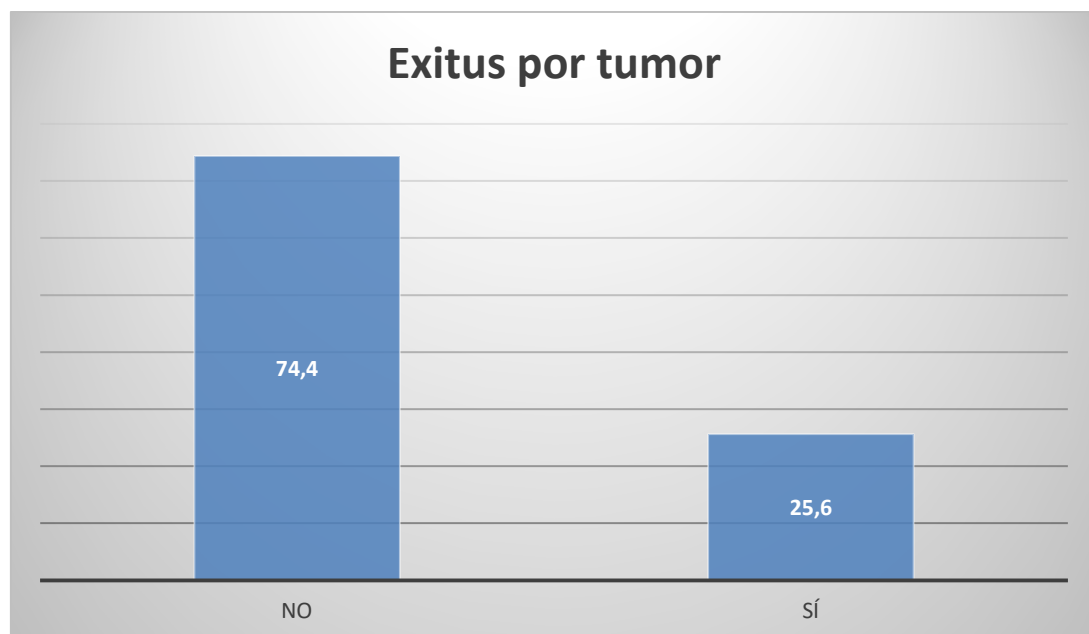
La mediana de tiempo hasta la muerte por cáncer fue de 22,6 meses (IIQ: 8,35-40,8).

Las diferentes causas de fallecimiento se registran en la siguiente tabla (Tabla 26, figura 7).

Tabla 26. Causas de éxitus.

Causa éxitus	Frecuencia	Porcentaje
Tumor urotelial estudiado	39	21,7%
Tumor urotelial vesical infiltrante	7	3,9%
Otra patología tumoral	8	4,4%
Patología médica	25	13,9%

Figura 7. Distribución de muerte cáncer específica.

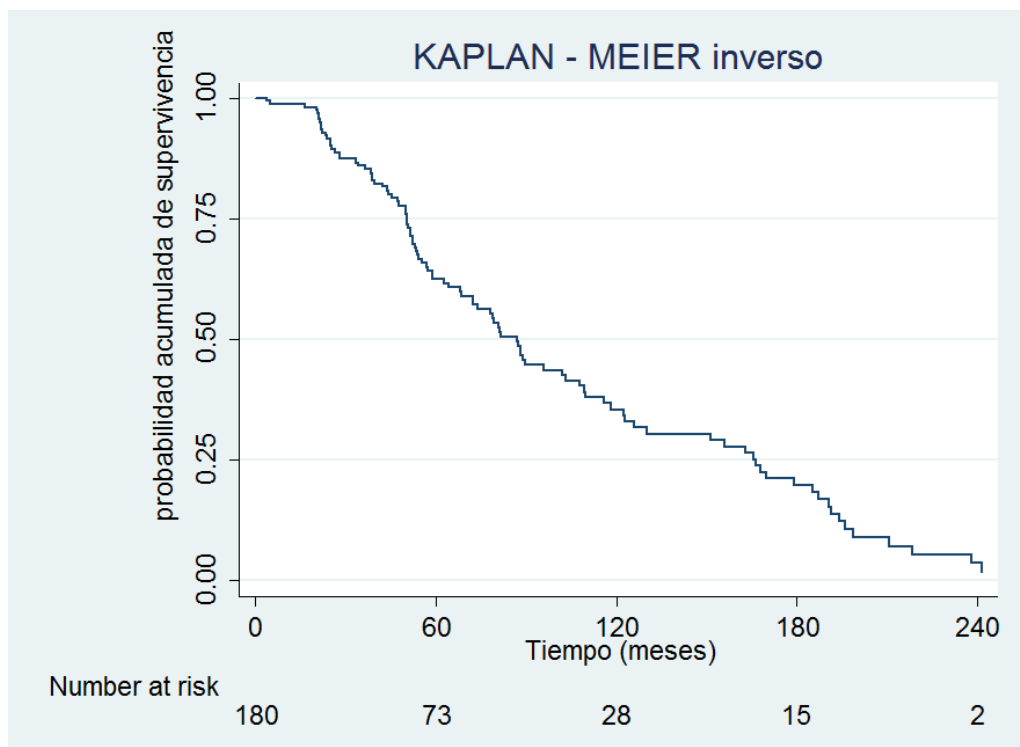


TIEMPO DE SEGUIMIENTO

El Tiempo mediano de seguimiento fue de 51,9 meses (IIQ 23,8-90,2).

Excluyendo los eventos (muertes) el tiempo mediano de seguimiento fue de 59 meses (IIC 39-113). La mediana de supervivencia de los pacientes vivos (K-M inverso) muestra una estimación de 82 meses (Figura 8).

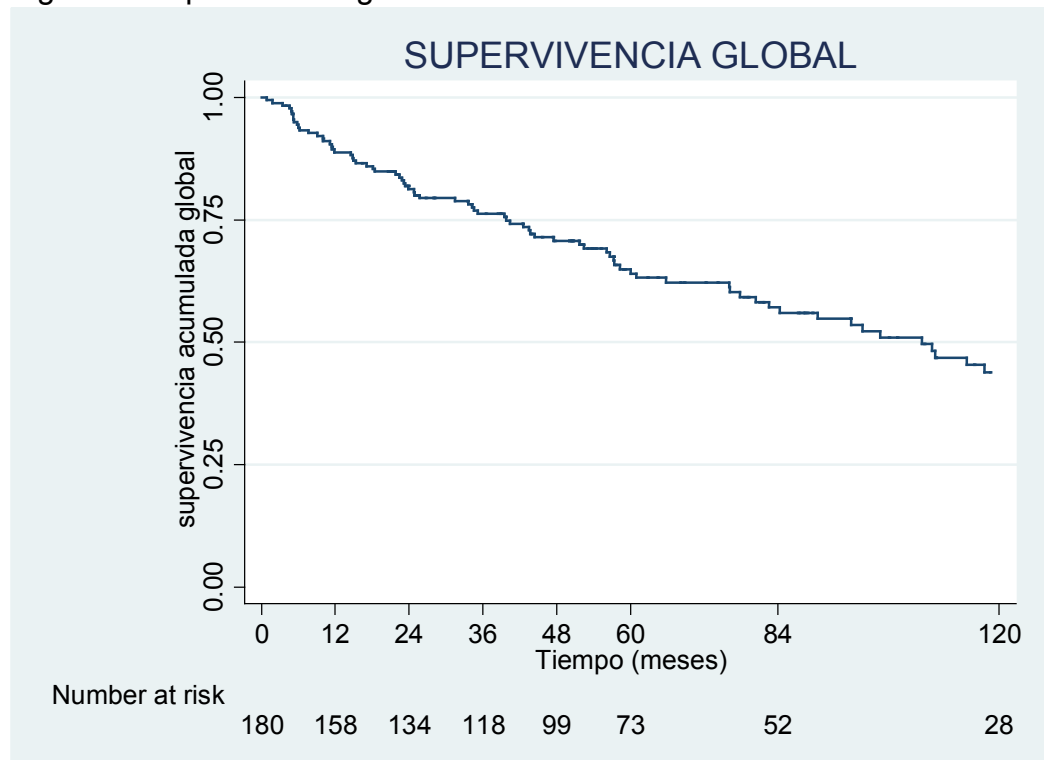
Figura 8. Curva de K-M inverso.



3. SUPERVIVENCIA GLOBAL.

En nuestra serie la supervivencia global a los 2 y 5 años fue del 80,5% y del 68,3%, respectivamente. La mediana de supervivencia global es de 107 meses (Figura 9).

Figura 9. Supervivencia global de la serie.



3.1. DATOS ASOCIADOS AL PACIENTE.

3.1.1. DEMOGRÁFICOS.

3.1.1.1. Sexo.

No se encontraron diferencias significativas en la SG de los pacientes en función del sexo (Tabla 27).

Tabla 27. Asociación del sexo con la SG.

SEXO	HR (IC 95%)	p
Hombre	1	
Mujer	1,25 (0,71-2,20)	0,438

3.1.1.2. Edad.

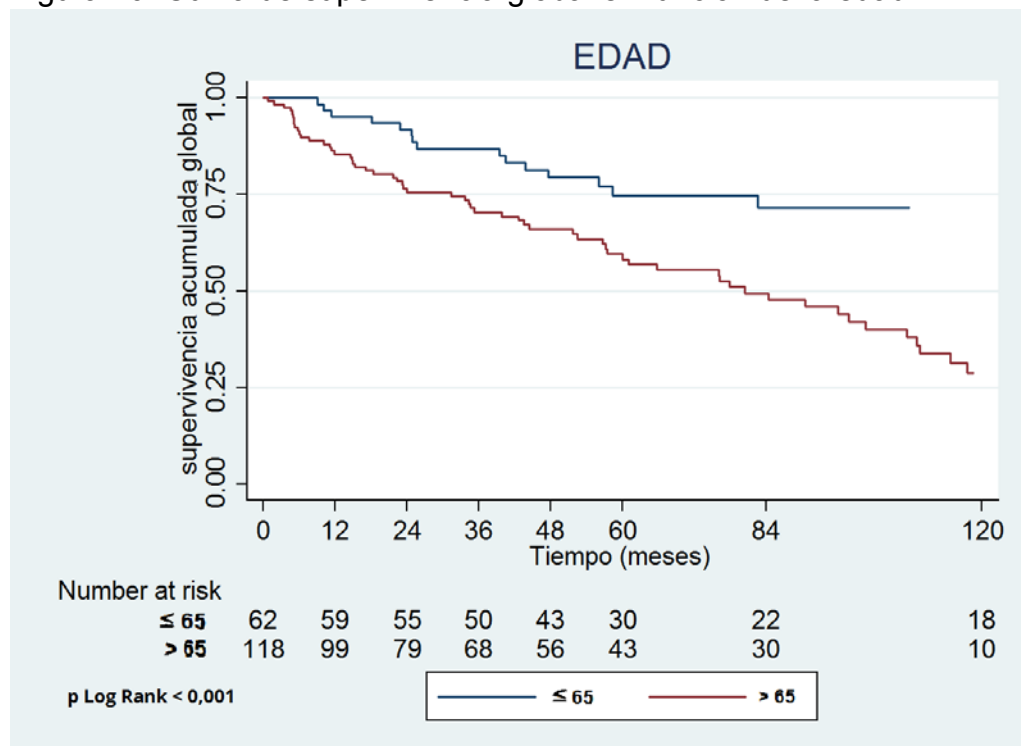
En nuestra serie se evidenció un distinto comportamiento cuando se tomaba como punto de corte los 65 años. De manera que, aquellos

pacientes que presentaban más de 65 años, tenían una menor SG de forma estadísticamente significativa (Tabla 28 y figura 10).

Tabla 28. Asociación de la edad con la SG.

EDAD	HR (IC 95%)	p
≤ 65	1	
> 65	2,84 (1,63-4,95)	0,000

Figura 10. Curva de supervivencia global en función de la edad.



3.1.2. HÁBITOS TÓXICOS.

3.1.2.1. Tabaco.

En nuestra serie no se encuentra asociación estadísticamente significativa entre el tabaquismo y la SG (Tabla 29).

Tabla 29. Asociación del tabaco en forma dicotómica (fumadores o no fumadores) con la SG.

TABACO	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,83 (0,48-1,43)	0,508

3.1.3. ENFERMEDADES.

3.1.3.1. Enfermedades no neoplásicas.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global respecto a las patologías: HTA, DM y obesidad. (Tablas 30, 31 y 32).

Tabla 30. Asociación de HTA con la SG.

HTA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,35 (0,86-2,12)	0,193

Tabla 31. Asociación de obesidad con la SG.

OBESIDAD	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,64 (0,36-1,14)	0,128

Tabla 32. Asociación de DM con la SG.

DM	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,68 (0,35-1,33)	0,266

3.1.3.2. Enfermedades neoplásicas.

Los pacientes que tenían antecedentes de una patología tumoral previa en nuestra serie, no afectaron a la SG de forma significativa (Tabla 33).

Tabla 33. Asociación de enfermedades neoplásicas con la SG.

PATOLOGÍA TUMORAL PREVIA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,53 (0,82-2,84)	0,177

3.1.3.2.1. Antecedente de tumor vesical.

La existencia de tumor vesical previo no se asoció de forma estadísticamente significativa con la SG (Tabla 34).

Tabla 34. Asociación de tumor vesical previo con la SG.

TUMOR VESICAL PREVIO	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,96 (0,58-1,60)	0,888

3.1.3.3. Escala ECOG.

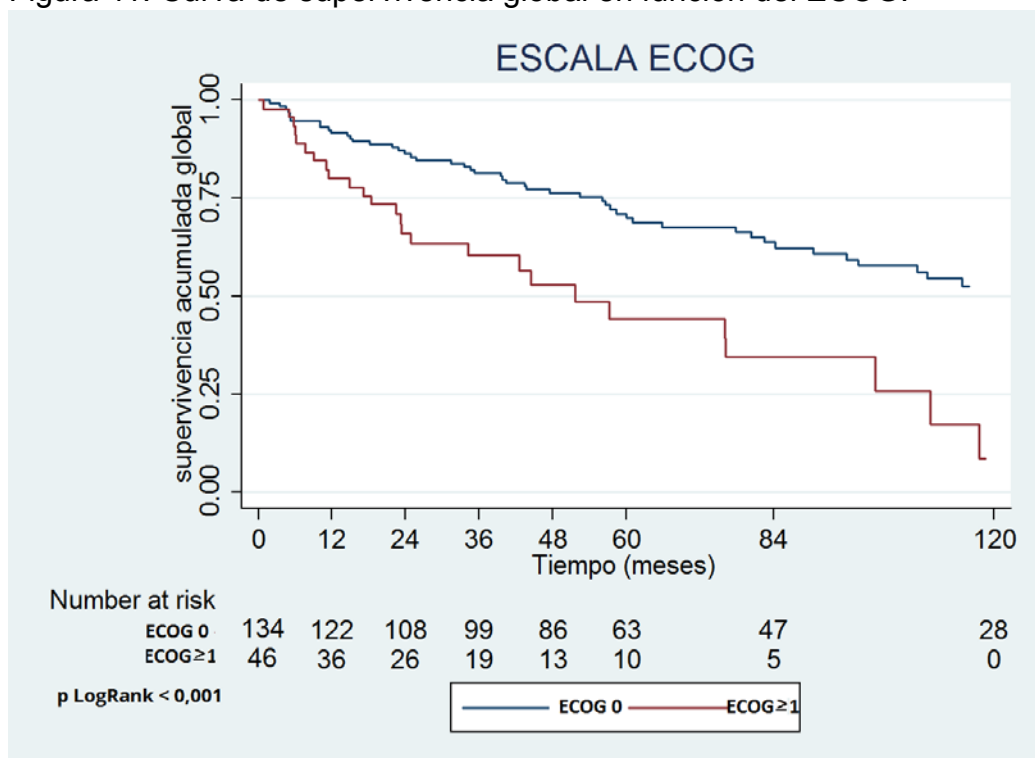
Los pacientes que, según la escala ECOG, presentaron un valor ≥ 1 tenían peor pronóstico en nuestra serie. Mostraban un riesgo de morir

2,61 veces mayor, respecto a los que tenían un valor ECOG=0. Esta asociación con la SG fue estadísticamente significativa (Tabla 35 y Figura 11).

Tabla 35. Asociación de la escala ECOG con la SG.

ESCALA ECOG	HR (IC 95%)	p
0	1	
≥1	2,61 (1,60-4,25)	0,000

Figura 11. Curva de supervivencia global en función del ECOG.



3.1.4. ESTADO GENERAL.

Con respecto a la presentación clínica, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes sintomáticos y asintomáticos en la SG (Tabla 36).

Tabla 36. Asociación de los síntomas de presentación dicotómicos con la supervivencia global.

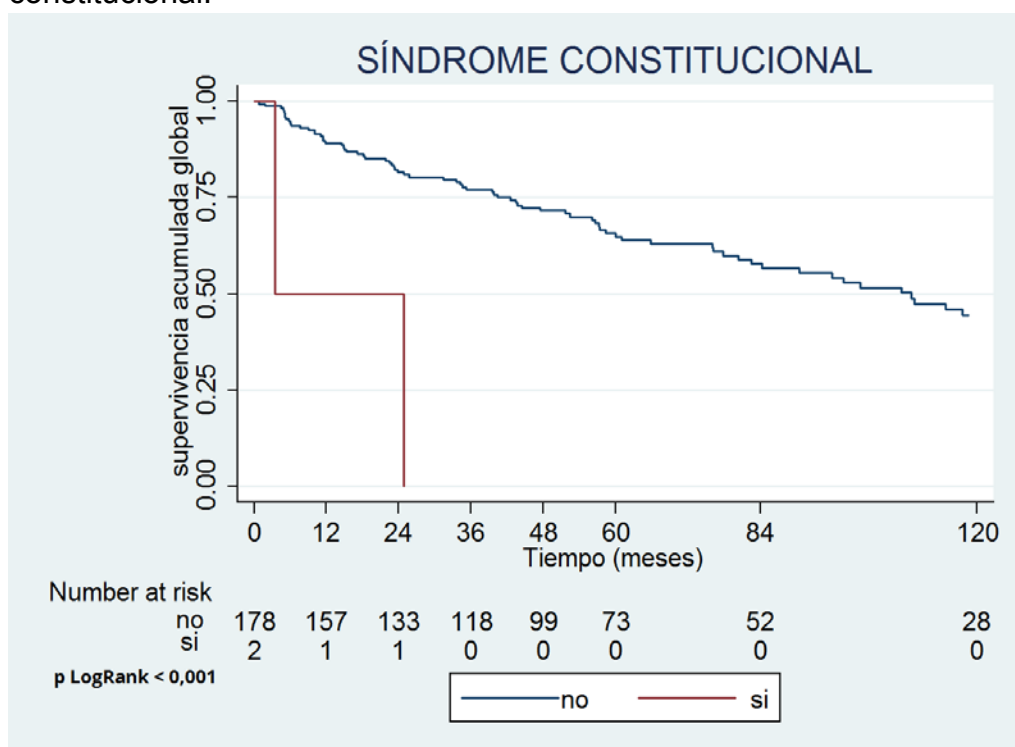
SINTOMATOLOGIA	HR (IC 95%)	p
Asintomáticos	1	
Sintomáticos	1,37 (0,81-2,32)	0,242

Analizando las manifestaciones clínicas por separado, solo se asoció con la SG con significación estadística, la presencia de síndrome constitucional (pérdida de peso, astenia, fiebre) (Figura 12). Los pacientes con síndrome constitucional presentaban en torno a 9 veces más riesgo de morir (Tabla 37).

Tabla 37. Asociación de los distintos síntomas con la supervivencia global.

HEMATURIA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,33 (0,81-2,18)	0,254
DOLOR LUMBAR		
No	1	
Sí	0,95 (0,53-1,69)	0,852
SÍNDROME CONSTITUCIONAL		
No	1	
Sí	9,15 (2,19-38,20)	0,002

Figura 12. Curva de supervivencia global en función del síndrome constitucional.



3.1.5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS REALIZADAS.

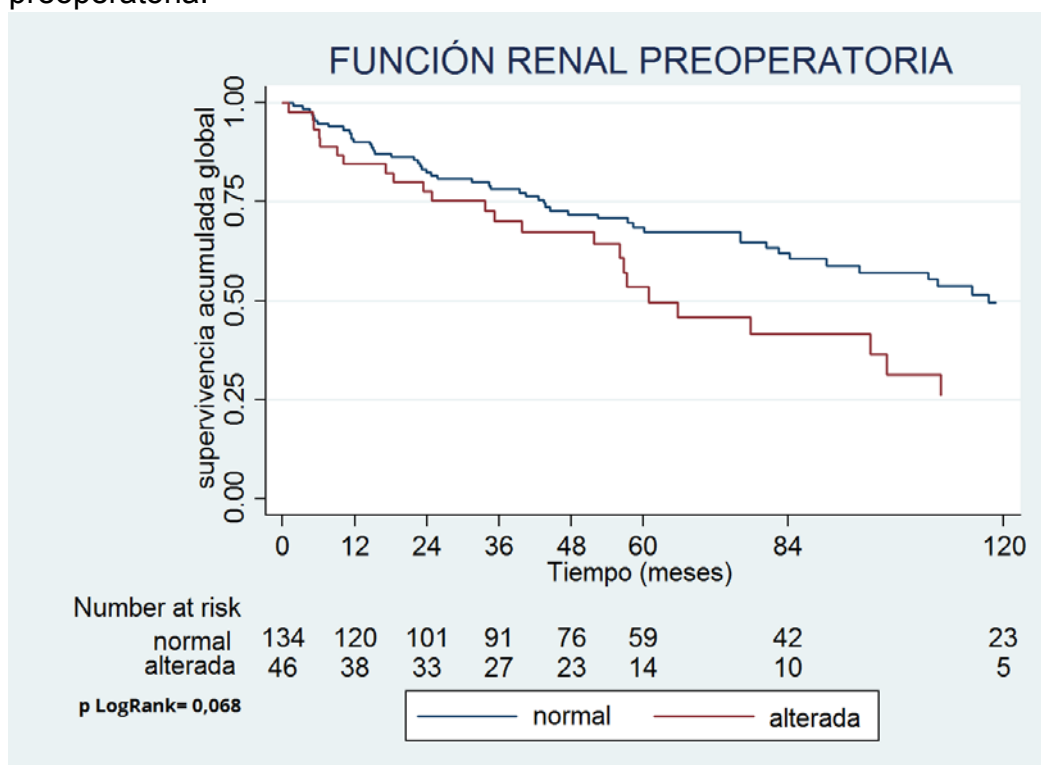
3.1.5.1. Función renal.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la SG, entre los pacientes con la función renal normal o alterada ($Cr > 1,35$ mg/dl), preoperatoria ni postoperatoria (Tabla 38 y figura 13).

Tabla 38. Asociación de la función renal con la SG.

FUNCION RENAL PREOPERATORIA	HR (IC 95%)	p
Normal	1	
Alterada	1,56 (0,96-2,53)	0,071
FUNCION RENAL POSTOPERATORIA		
Normal	1	
Alterada	1,28 (0,81-2,06)	0,276

Figura 13. Curva de supervivencia global en función de la creatinina preoperatoria.



3.1.5.2. Citología de orina.

En nuestra serie, la presencia de citología de orina positiva para células malignas, no se asoció de forma estadísticamente significativa con la SG (Tabla 39).

Tabla 39. Asociación de la citología de orina con la SG.

CITOLOGIA	HR (IC 95%)	p
Negativa	1	
Positiva	1,49 (0,83-2,69)	0,179

3.1.5.3. Tumor vesical concomitante.

La existencia de un tumor vesical concomitante no se asocia a la SG con significación estadística (Tabla 40).

Tabla 40. Asociación de la presencia de tumor vesical concomitante con la SG.

TUMOR CONCOMITANTE	VESICAL	HR (IC 95%)	p
No		1	
Sí		0,73 (0,35-1,52)	0,405

3.2. VARIABLES ASOCIADAS AL TUMOR.

3.2.1. HALLAZGOS EN PRUEBAS DE IMAGEN.

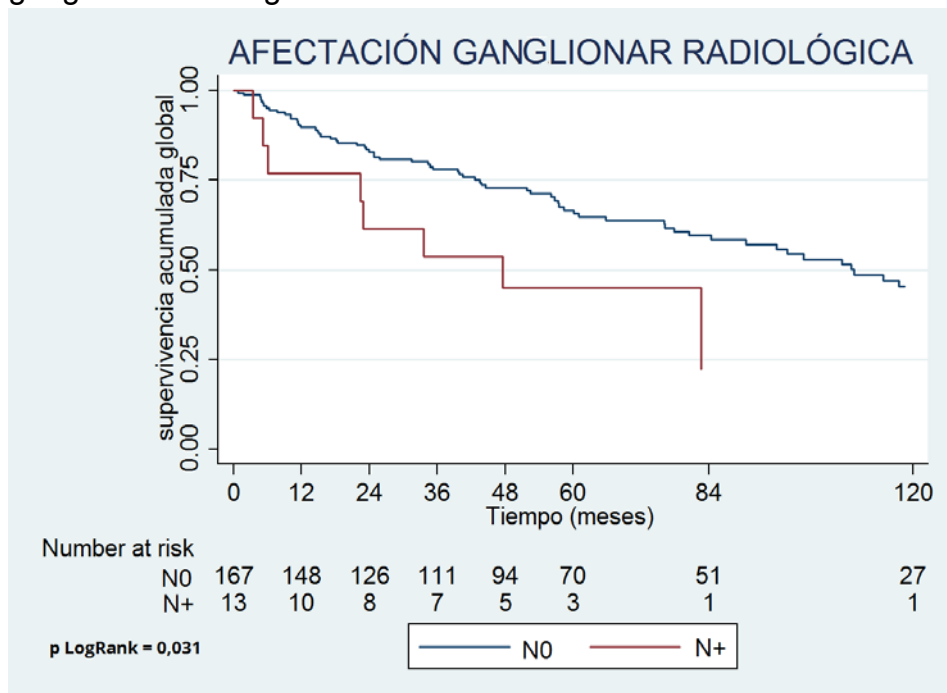
3.2.1.1. Afectación ganglionar radiológica.

La presencia de adenopatías en las pruebas de imagen fue un factor de mal pronóstico respecto a la SG, de forma estadísticamente significativa (Tabla 41 y Figura 14).

Tabla 41. Asociación de la afectación ganglionar radiológica con la SG.

AFECT. GANGLIONAR RX	HR (IC 95%)	p
NEGATIVA	1	
POSITIVA	2,19 (1,05-4,60)	0,036

Figura 14. Curva de supervivencia global en función de la afectación ganglionar radiológica.



3.2.1.2. Tamaño radiológico.

Si tomamos como punto de corte el tamaño tumoral radiológico de >3 cm, no existen diferencias estadísticamente significativas en la SG (Tabla 42).

Tabla 42. Asociación de tamaño radiológico >3 cm con la SG.

TAMAÑO TUMORAL RX	HR (IC 95%)	p
≤3 cm	1	
>3 cm	1,76 (0,67-4,61)	0,246

3.2.1.3. Hidronefrosis.

La presencia de hidronefrosis preoperatoria no se asoció de forma estadísticamente significativa con la SG (Tabla 43).

Tabla 43. Asociación de hidronefrosis con la SG.

HIDRONEFROSIS	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,88 (0,56-1,37)	0,575

3.2.1.4 Lateralidad del tumor.

El riesgo de mortalidad es similar tanto si el tumor se localiza en tracto urinario superior derecho como en el izquierdo (Tabla 44).

Tabla 44. Asociación de la lateralidad con la SG.

LATERALIDAD	HR (IC 95%)	p
Izquierdo	1	
Derecho	1,07 (0,68-1,67)	0,775

3.2.1.5. Anulación funcional renal.

La existencia de anulación renal funcional en las pruebas radiológicas, no supuso diferencias estadísticamente significativas respecto a la SG (Tabla 45).

Tabla 45. Asociación de la anulación renal con la SG.

ANULACION RENAL	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,71 (0,34-1,47)	0,351

3.2.2. VARIABLES PATOLÓGICAS.

3.2.2.1. Tamaño tumoral.

No se encontraron diferencias estadísticas en la SG entre los tumores con tamaño tumoral ≤ 1 cm y > 1 cm (Tabla 46).

Tabla 46. Asociación de tamaño tumoral >1 cm con la SG.

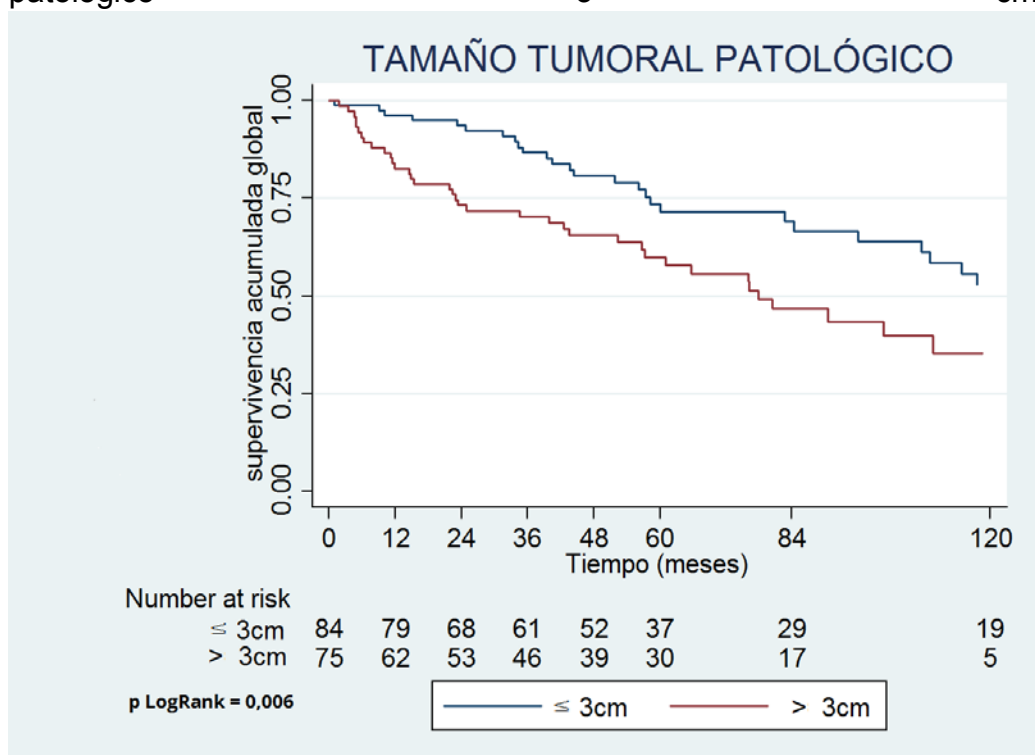
TAMAÑO TUMORAL	HR (IC 95%)	p
≤ 1 cm	1	
>1 cm	2,52 (0,62-10,34)	0,197

En cambio, sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre tamaño patológico ≤ 3 cm y >3 cm (Tabla 47 y Figura 15).

Tabla 47. Asociación del tamaño tumoral >3 cm con la SG.

TAMAÑO TUMORAL	HR (IC 95%)	p
≤ 3 cm	1	
>3 cm	1,98 (1,21-3,25)	0,007

Figura 15. Curva de supervivencia global en función del tamaño tumoral patológico >3 cm.



3.2.2.2. Grado citológico.

El grado citológico demostró significativamente su asociación con la SG. Fue un factor de mal pronóstico: a mayores grados, peor SG. Sin embargo, al comparar el alto grado frente al bajo grado, se encontraron diferencias estadísticas. Si comparamos el grado 2 frente al grado 1, las

diferencias no eran estadísticamente significativas (Tablas 48, 49 y Figura 16).

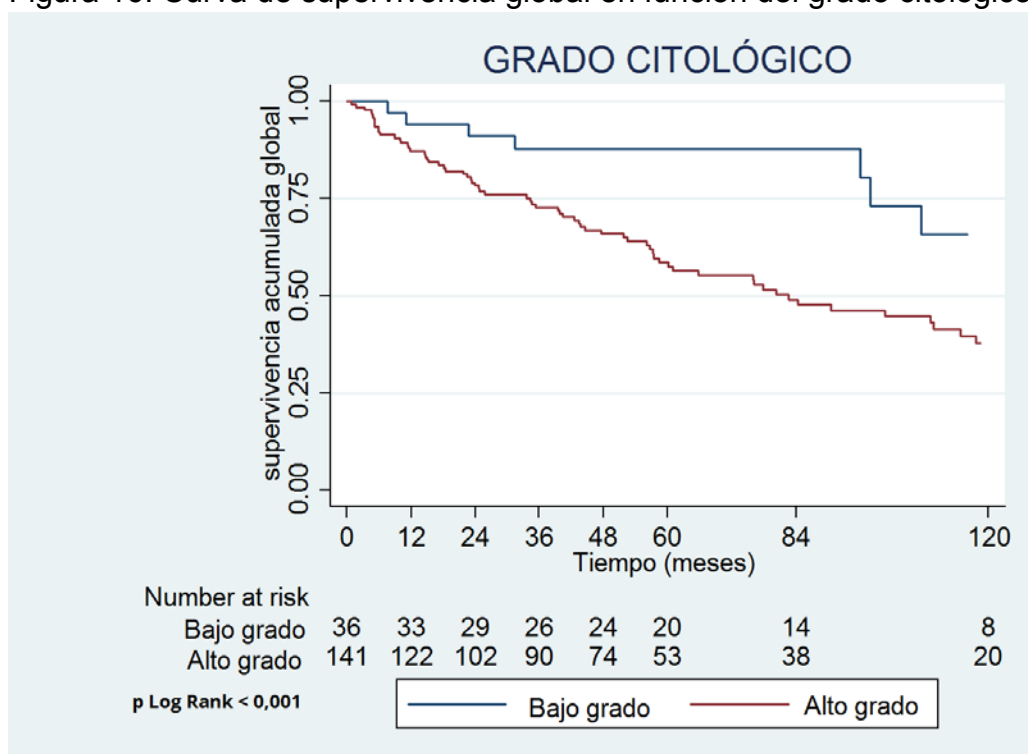
Tabla 48. Asociación del Grado citológico (bajo y alto) con la SG.

GRADO CITOLÓGICO	HR (IC 95%)	p
Bajo grado	1	
Alto grado (II/III)	3,24 (1,49-7,06)	0,003

Tabla 49. Asociación del grado citológico (I y II) con la SG.

GRADO CITOLÓGICO	HR (IC 95%)	p
Grado I	1	
Grado II	1,89 (0,81-4,39)	0,139

Figura 16. Curva de supervivencia global en función del grado citológico.



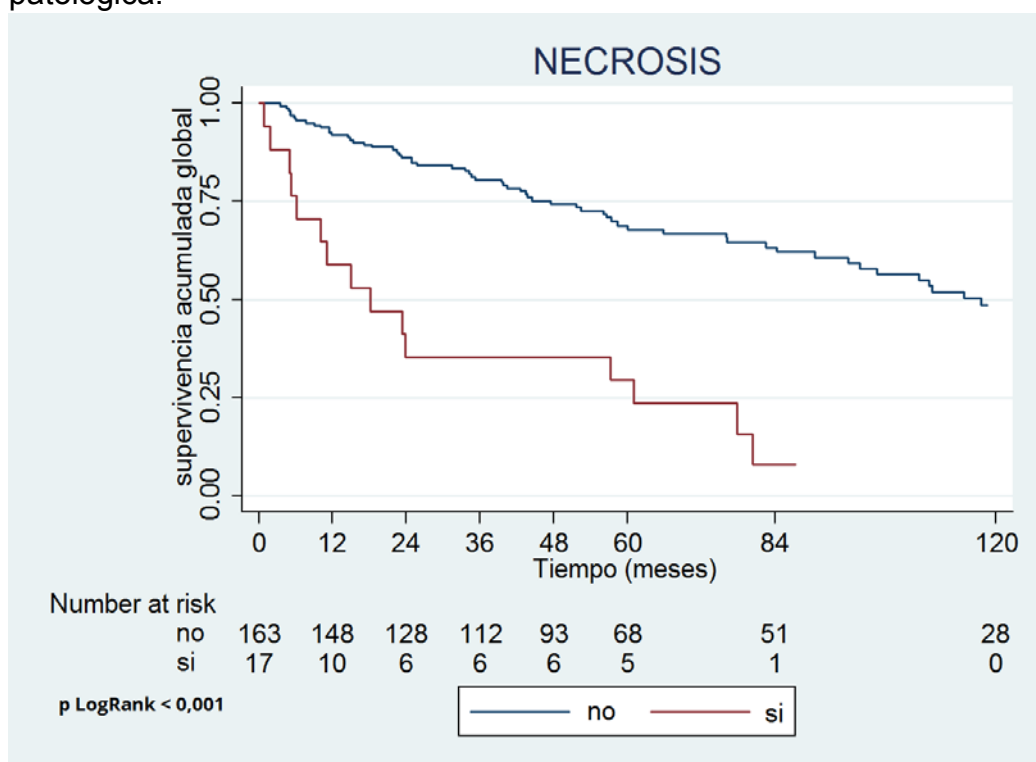
3.2.2.3. Necrosis tumoral patológica.

La existencia de necrosis se comportó como factor de mal pronóstico respecto a la SG, de forma estadísticamente significativa (Tabla 50 y figura 17).

Tabla 50. Asociación de la necrosis tumoral patológica con la SG.

NECROSIS	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	4,61 (2,58-8,24)	0,000

Figura 17. Curva de supervivencia global en función de la necrosis tumoral patológica.



3.2.2.4. Multifocalidad.

En nuestra serie, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG respecto a la multifocalidad (Tabla 51).

Tabla 51. Asociación de la multifocalidad con la SG.

MULTIFOCALIDAD	HR (IC 95%)	p
Unifocal	1	
Multifocal	1,63 (0,87-3,03)	0,120

3.2.2.5. Localización tumoral.

Si comparamos la localización en la pelvis renal frente al uréter, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (Tabla 52).

Tabla 52. Asociación de la localización tumoral (pelvis/uréter) con la SG.

LOCALIZACIÓN TUMORAL	HR (IC 95%)	p
Pelvis	1	
Uréter	0,64 (0,39-1,06)	0,084

Si comparamos uréter distal con otras localizaciones, no se observaron relaciones estadísticamente significativas (Tabla 53).

Tabla 53. Asociación de la localización tumoral (uréter distal frente a otras localizaciones) con la SG.

URÉTER DISTAL	HR (IC 95%)	p
Otras localizaciones	1	
Uréter distal	0,95 (0,37-2,39)	0,910

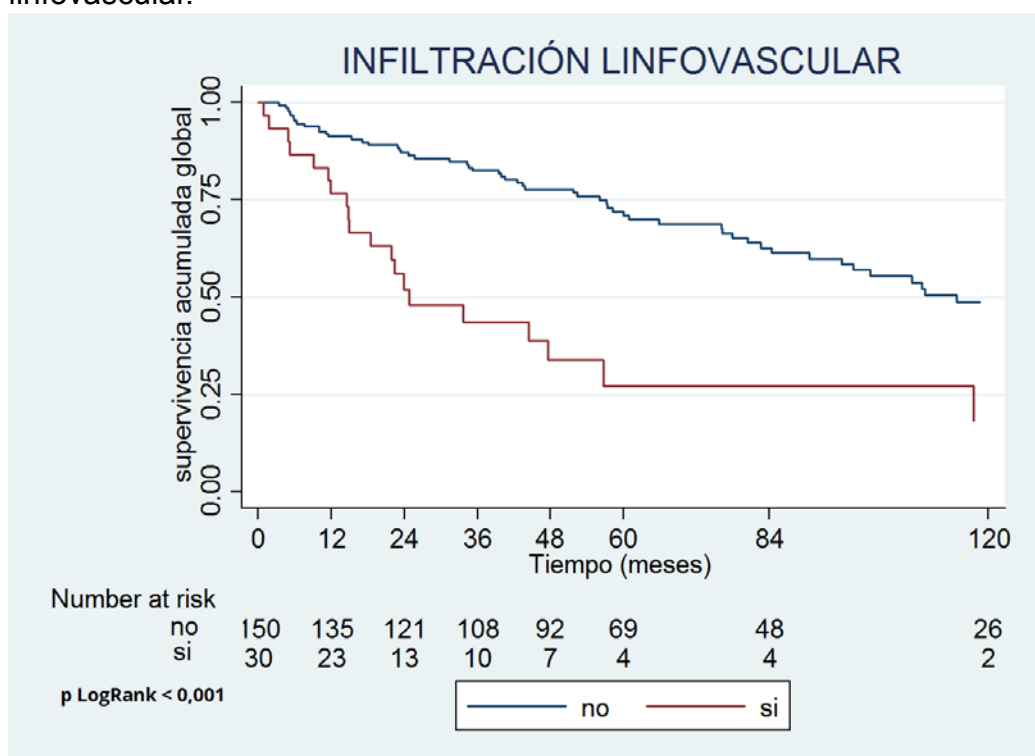
3.2.2.6. Infiltración linfovascular.

La presencia de infiltración linfovascular conlleva 3,14 veces más riesgo de morir, de forma estadísticamente significativa (Tabla 54 y Figura 18).

Tabla 54. Asociación de la infiltración linfovascular con la SG.

INFILTRACION LINFOVASCULAR	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	3,14 (1,89-5,22)	0,000

Figura 18. Curva de supervivencia global en función de la infiltración linfovascular.



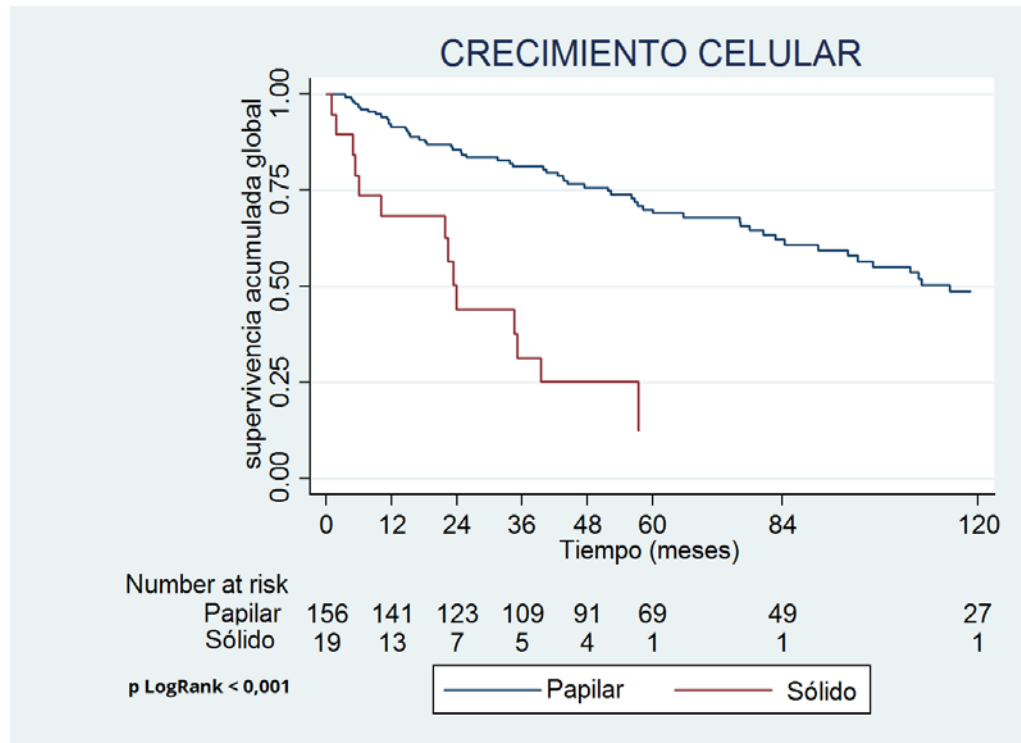
3.2.2.7. Crecimiento celular.

Los pacientes que presentaron crecimiento celular sólido tenían 4 veces más riesgo de morir que aquellos en los que estaba ausente. Su presencia se asoció negativamente con la SG, de forma estadísticamente significativa (Tabla 55 y Figura 19).

Tabla 55. Asociación del crecimiento celular con la SG.

CRECIMIENTO CELULAR	HR (IC 95%)	p
Papilar	1	
Sólido	4,22 (2,36-7,54)	0,000

Figura 19. Curva de supervivencia global en función del crecimiento celular.



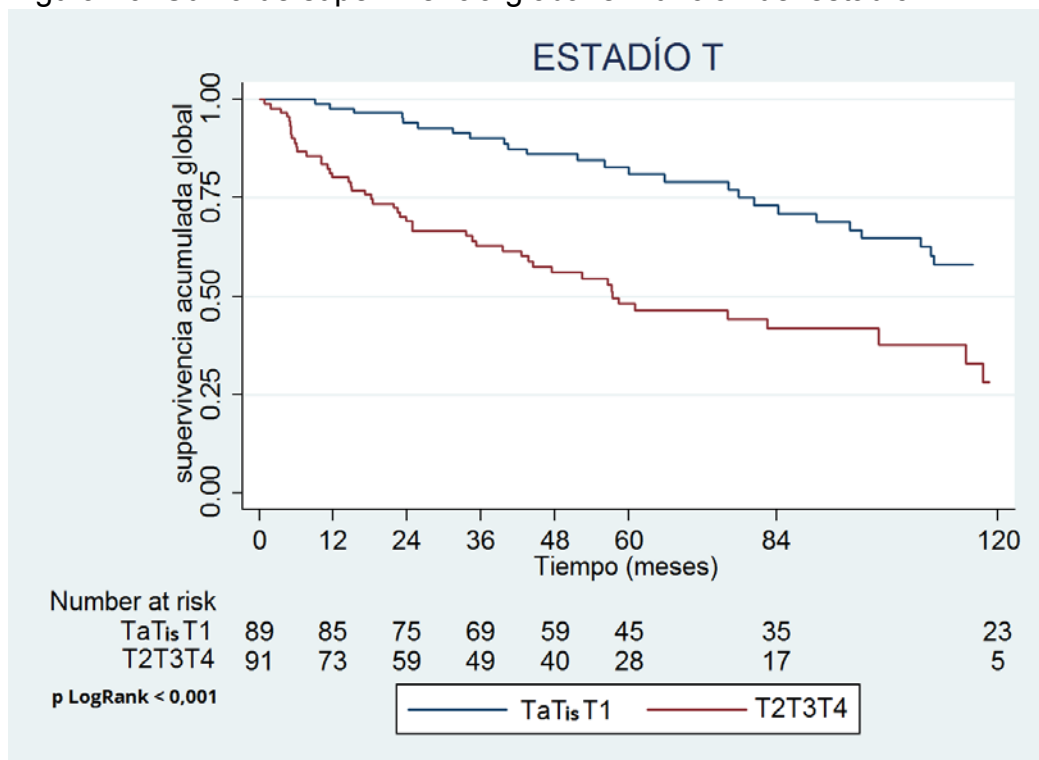
3.2.2.8. TNM.

En cuanto al estadio T, si lo agrupamos como Ta-Tis-T1 frente a T2-T3-T4, encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la SG, presentando peor pronóstico los tumores T2 o superiores (Tabla 56 y figura 20).

Tabla 56. Asociación del estadio T con la SG.

ESTADIO T	HR (IC 95%)	p
Ta-Tis-T1	1	
T2-T3-T4	2,88 (1,79-4,64)	0,000

Figura 20. Curva de supervivencia global en función del estadio T.

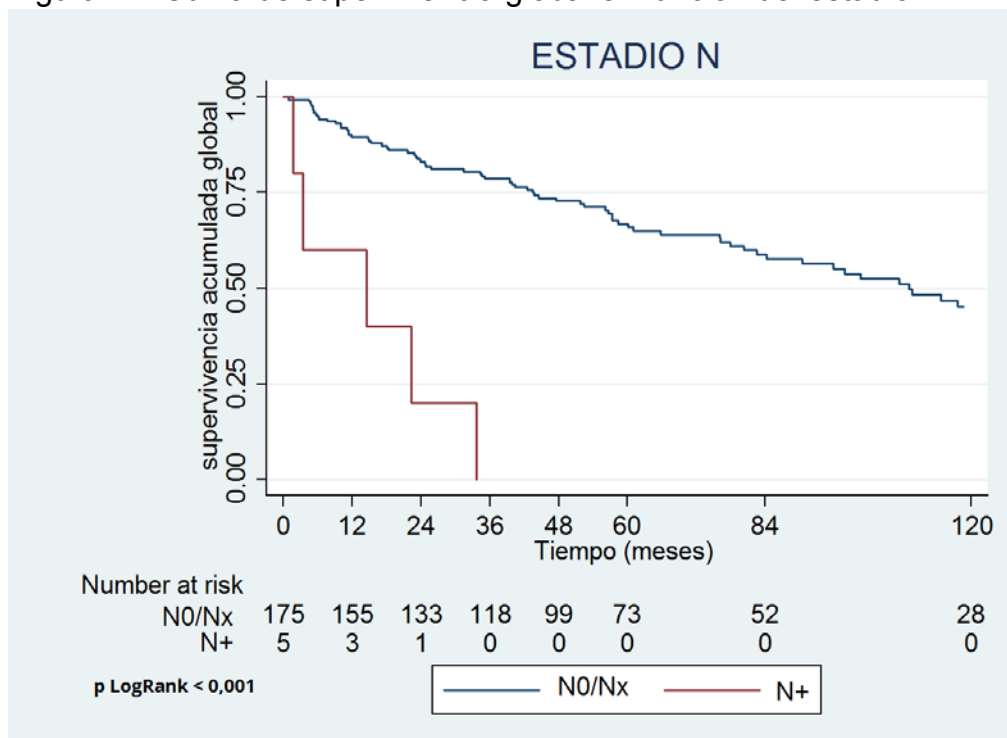


La existencia de afectación ganglionar patológica se asoció a la SG significativamente. Cuando se demostraba esta afectación, el riesgo de morir era 10 veces mayor frente a los pacientes que no la presentaron (Tabla 57 y figura 21).

Tabla 57. Asociación de afectación linfática con la SG.

ESTADIO N	HR (IC 95%)	p
NEGATIVO	1	
POSITIVO	9,99 (3,87-25,77)	0,000

Figura 21. Curva de supervivencia global en función del estadio N.



3.2.2.9. Cis concomitante.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que presentaron cis asociado respecto a la SG (Tabla 58).

Tabla 58. Asociación de cis con la SG.

CIS CONCOMITANTE	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,85 (0,39-1,86)	0,681

3.2.3.10. Márgenes quirúrgicos.

La afectación de los márgenes por tumor no pudo considerarse factor pronóstico de la SG en nuestra serie (Tabla 59).

Tabla 59. Asociación de los márgenes quirúrgicos con la SG.

MARGENES QX	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	0,58 (0,14-2,41)	0,461

3.2.2.11. Diferenciación epidermoide.

Tampoco se encontraron en nuestra serie diferencias estadísticamente significativas en la SG en los tumores con diferenciación escamosa (Tabla 60).

Tabla 60. Asociación de la diferenciación epidermoide con la SG.

EPIDERMOIDE	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	1,62 (0,51-5,15)	0,415

3.3. VARIABLES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO.

3.3.1. DEMORA QUIRÚRGICA MAYOR DE 90 DÍAS.

Aquellos pacientes que sufrieron retraso terapéutico mayor de 90 días, no presentaron diferencias significativas en la SG frente a los intervenidos en los primeros 90 días (Tabla 61).

Tabla 61. Asociación de la demora quirúrgica mayor de 90 días con la SG.

DEMORA QUIRURGICA >90 DÍAS	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	1,12 (0,61-2,05)	0,708

3.3.2 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.

Comparando la cirugía radical frente a la cirugía conservadora (realizada en casos seleccionados), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas (Tabla 62).

Tabla 62. Asociación de las técnicas quirúrgicas con la SG.

TECNICAS QUIRURGICAS	HR (IC 95%)	p
Cirugía conservadora	1	
Cirugía radical	0,85 (0,46-1,54)	0,582

Respecto a la realización linfadenectomía, los pacientes que se sometieron a dicha intervención, no les supuso un factor pronóstico en la SG (Tabla 63).

Tabla 63. Asociación de la linfadenectomía con la SG.

LINFADENECTOMIA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,24 (0,72-2,13)	0,429

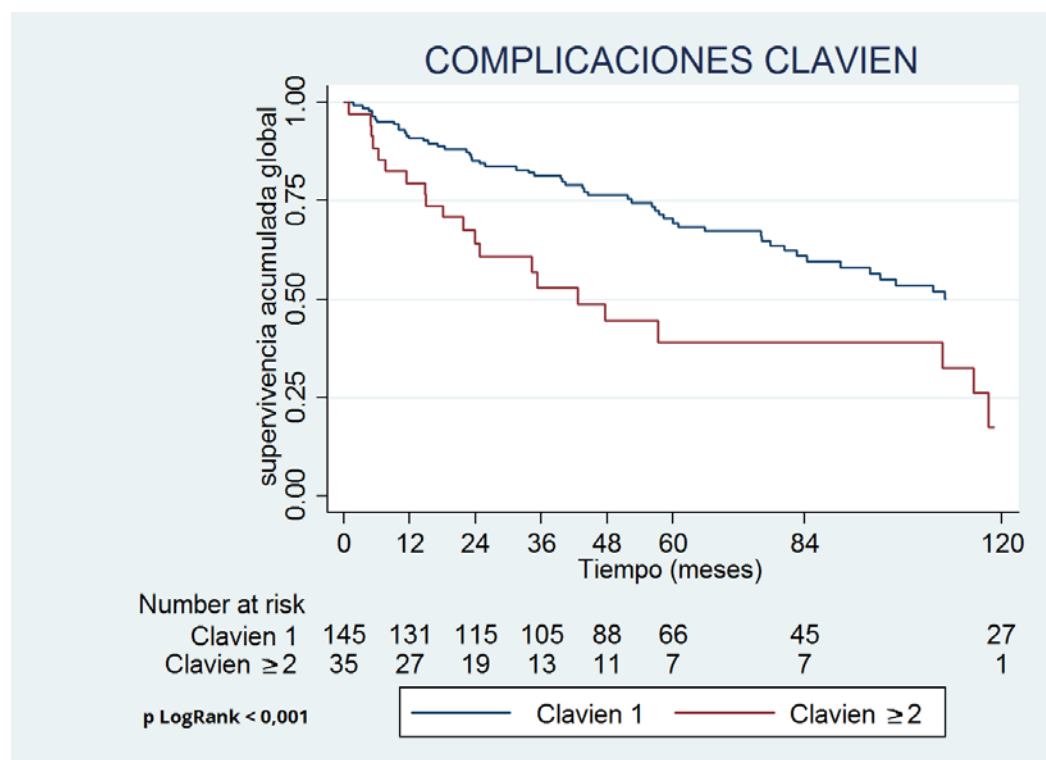
3.3.3. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.

El índice de complicaciones Clavien-Dindo se consideró factor pronóstico en la supervivencia global de los TTUS cuando era ≥ 2 frente a aquellos que no presentaron complicaciones o eran 1 (Tabla 64 y figura 22).

Tabla 64. Asociación de las complicaciones Clavien-Dindo con la SG.

COMPLICACIONES CLAVIEN	HR (IC 95%)	p
1-no complicaciones	1	
≥ 2	2,38 (1,43-3,96)	0,001

Figura 22. Curva de supervivencia global en función de las complicaciones Clavien.



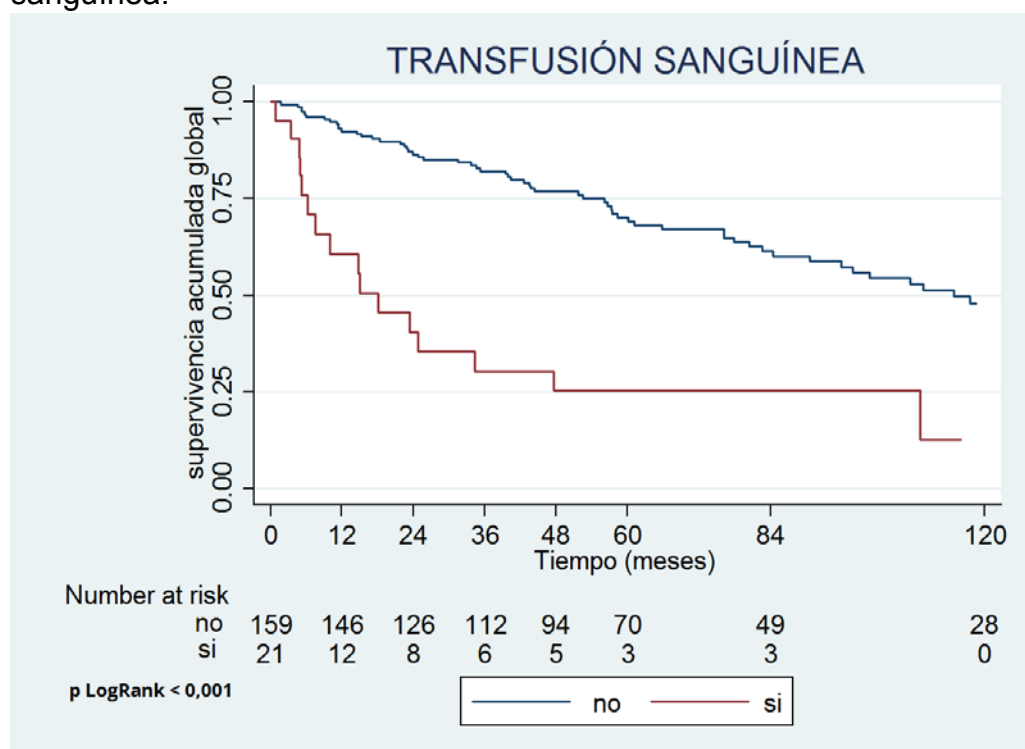
3.3.4. TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA.

Aquellos pacientes que en el postoperatorio inmediato precisaron transfusión sanguínea tuvieron peores tasas de SG de forma estadísticamente significativa (Tabla 65 y Figura 23).

Tabla 65. Asociación de la transfusión sanguínea con la SG.

TRANSFUSION SANGRE	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	4,19 (2,40-7,35)	0,000

Figura 23. Curva de supervivencia global en función de la transfusión sanguínea.



3.4. VARIABLES ASOCIADAS AL SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN TUMORAL.

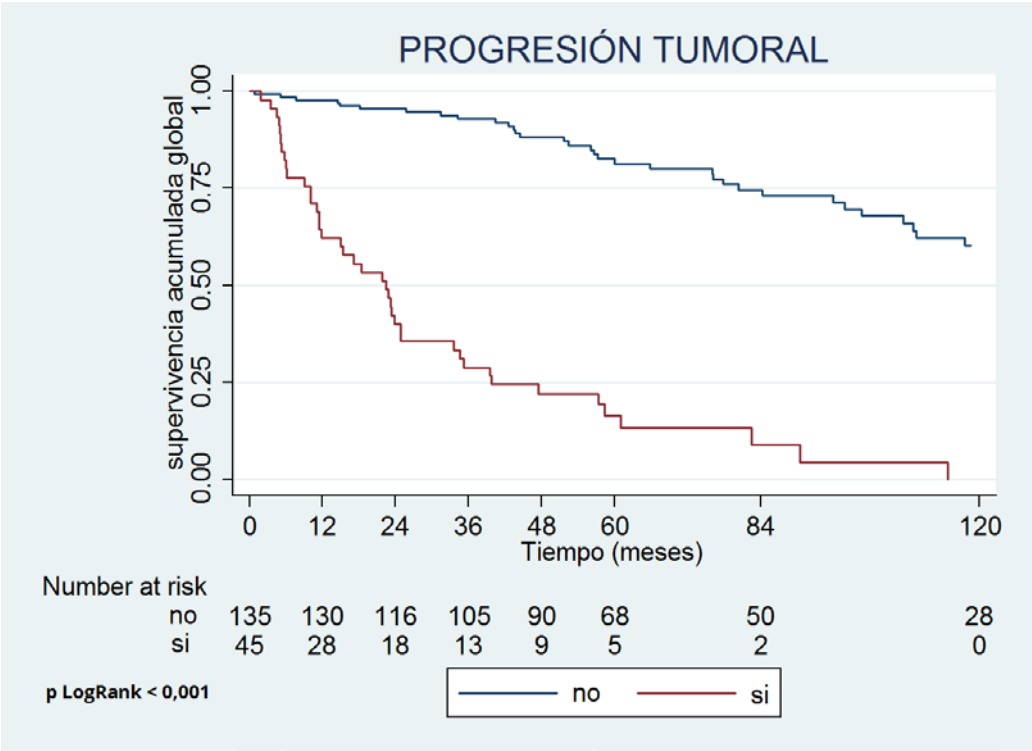
3.4.1. PROGRESIÓN TUMORAL.

En cuanto a los pacientes que desarrollan progresión tumoral, se encontró diferencia estadísticamente significativa con peor pronóstico si la presentaban (Tabla 66 y figura 24).

Tabla 66. Asociación de la progresión tumoral con la SG.

PROGRESION TUMORAL	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	9,85 (6,03-16,10)	0,000

Figura 24. Curva de supervivencia global en función de la progresión tumoral.



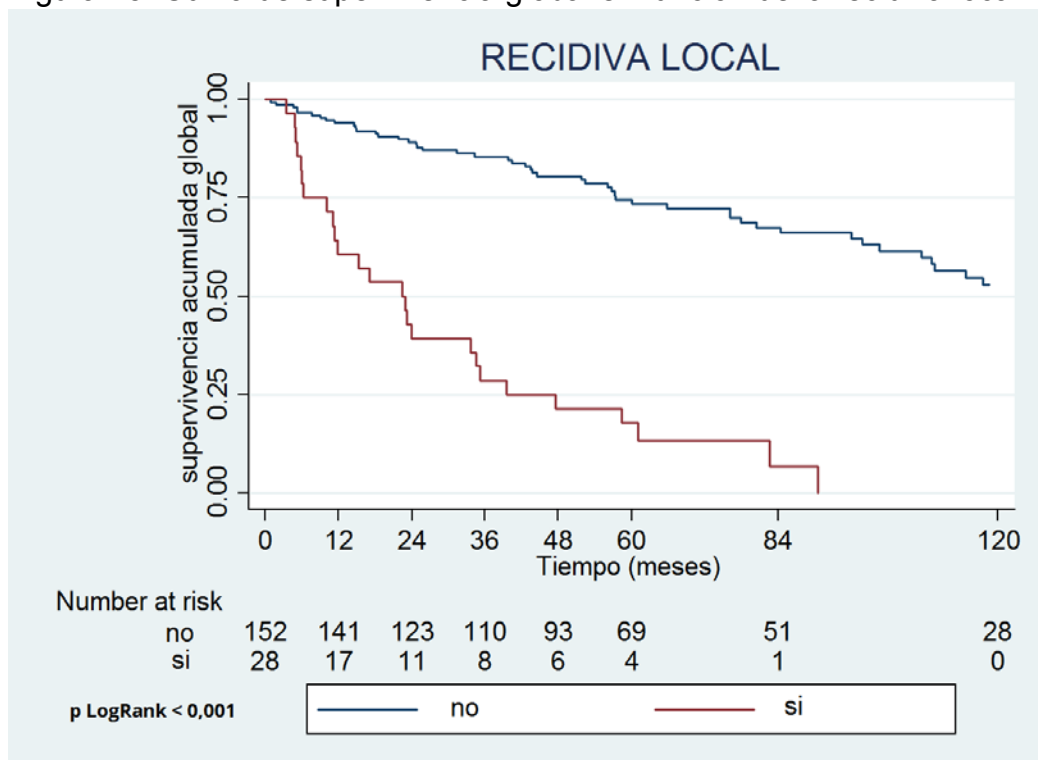
3.4.1.1. Recidiva local.

Los pacientes que desarrollaron recidiva a nivel local presentaron peor SG, de forma estadísticamente significativa (Tabla 67 y Figura 25).

Tabla 67. Asociación de la recidiva local con la SG.

Recidiva local	HR (IC 95%)	p
No	1	
Si	6,63 (4,00-11,01)	0,000

Figura 25. Curva de supervivencia global en función de la recidiva local.



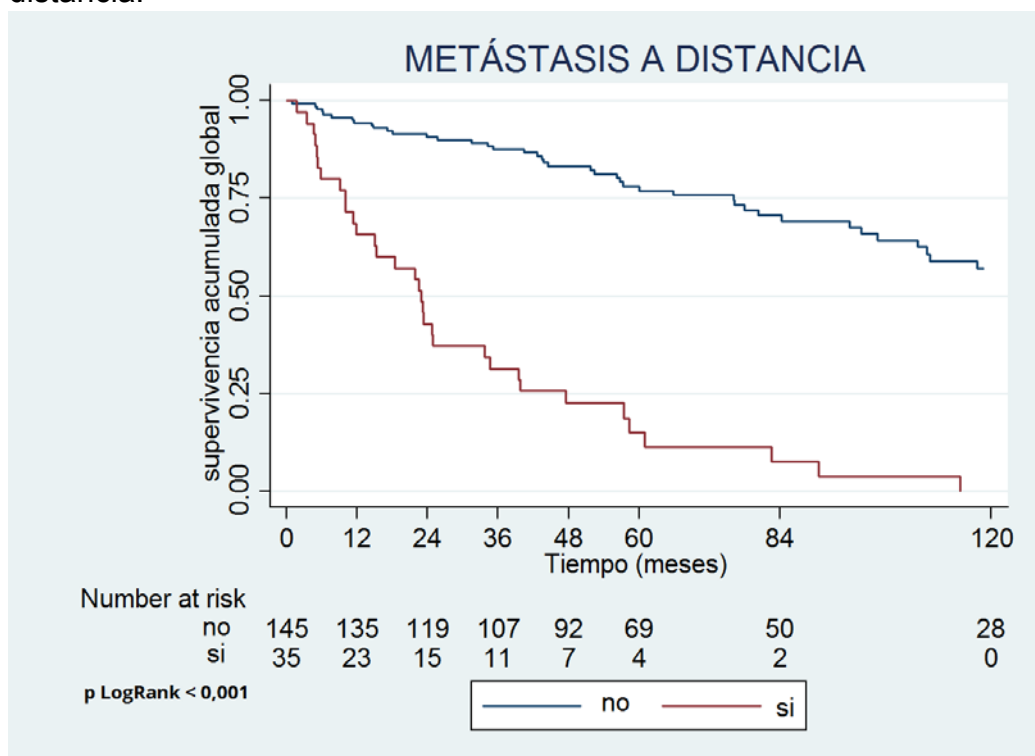
3.4.1.2. Metástasis a distancia.

El desarrollo de metástasis a distancia tras la cirugía se evidenció como factor de mal pronóstico para la SG, de forma estadísticamente significativa (Tabla 68 y Figura 26).

Tabla 68. Asociación de las metástasis a distancia con la SG.

METASTASIS DISTANCIA	A	HR (IC 95%)	p
NO		1	
SI		7,66 (4,73-12,41)	0,000

Figura 26. Curva de supervivencia global en función de las metástasis a distancia.



3.4.2. QUIMIOTERAPIA / RADIOTERAPIA ADYUVANTE.

Los tratamientos adyuvantes en pacientes con histología postoperatoria desfavorable no se comportaron como factores pronósticos en la SG. (Tabla 69).

Tabla 69. Asociación de tratamientos adyuvantes con la SG.

QT/RT ADYUVANTE	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,43 (0,52-3,93)	0,492

3.4.3. RECIDIVA VESICAL DURANTE EL SEGUIMIENTO.

En nuestra serie, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en la SG en los pacientes que presentaron recidiva vesical durante el seguimiento (Tabla 70).

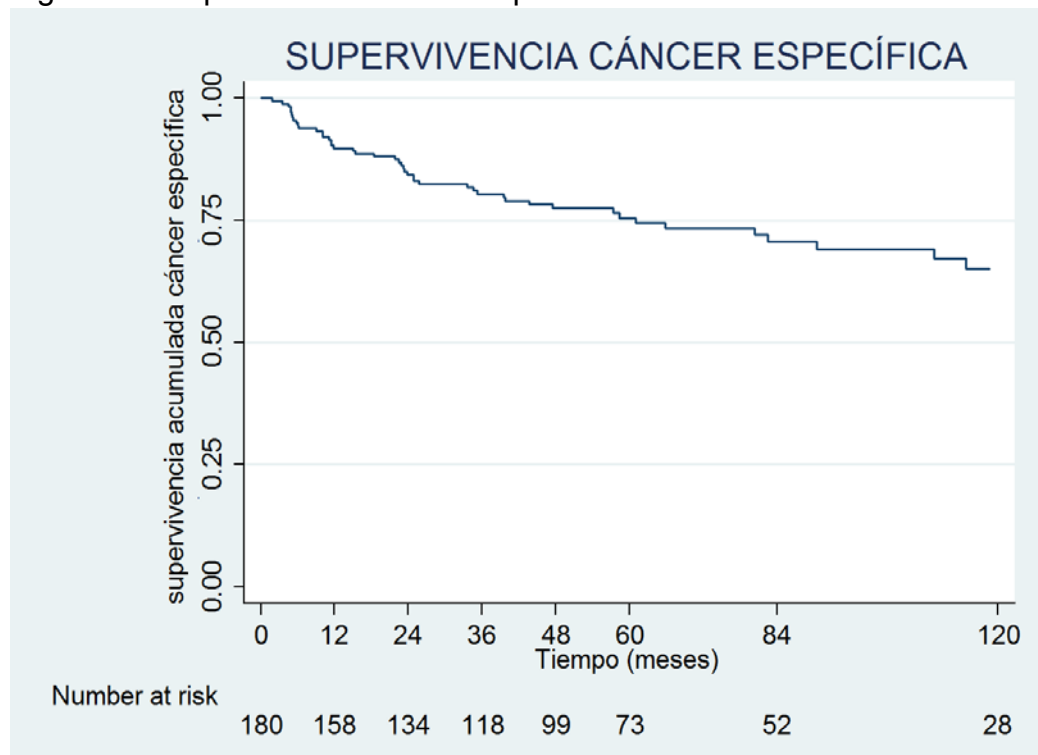
Tabla 70. Asociación de la recidiva vesical durante el seguimiento en la SG.

RECIDIVA VESICAL	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,80 (0,51-1,26)	0,337

4. SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA.

En nuestra serie, de los 180 pacientes el 58,2% (46) de las muertes fueron consecuencia del TTUS, lo que supuso un 25,6% de toda la muestra. La supervivencia cáncer específica a los 2 y 5 años fue 83,9% y 78,3% respectivamente (Figura 27).

Figura 27. Supervivencia cáncer específica de la serie.



4.1. DATOS ASOCIADOS AL PACIENTE.

4.1.1. DEMOGRÁFICOS.

4.1.1.1. Sexo.

No se encontraron diferencias significativas en la SCE de los pacientes en función del sexo (Tabla 71).

Tabla 71. Asociación del sexo con la SCE.

SEXO	HR (IC 95%)	p
Mujer	1	
Hombre	1,49 (0,76-2,94)	0,248

4.1.1.2. Edad.

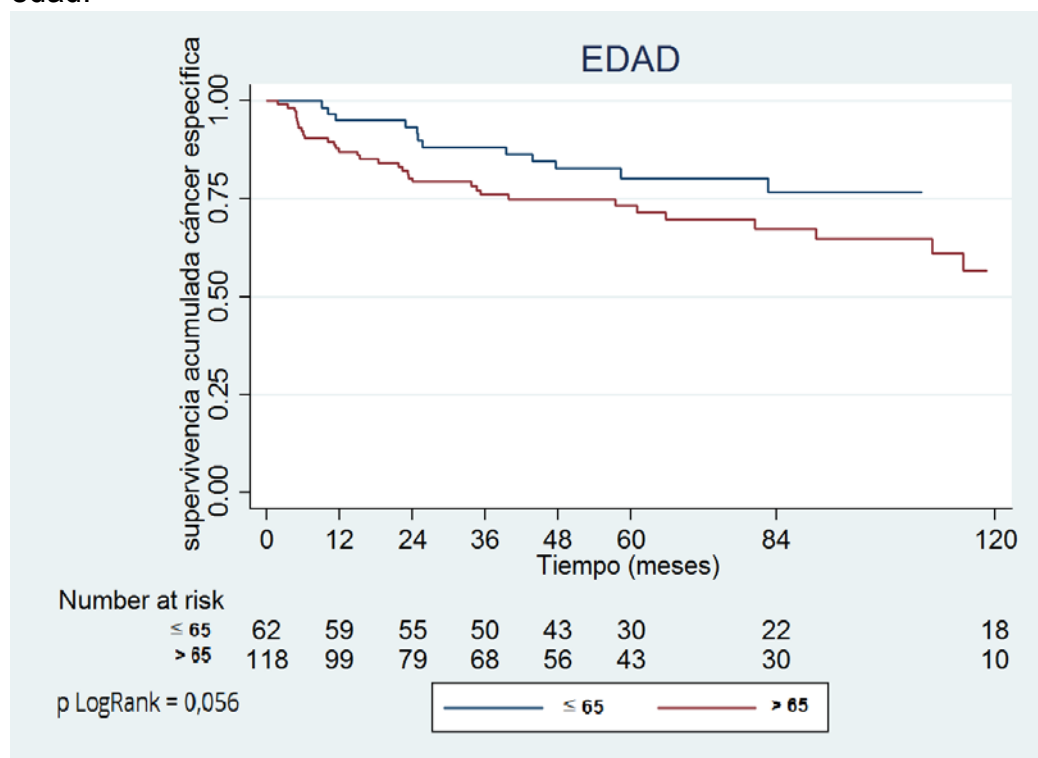
Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, cuando se tomó como punto de corte los 65 años, sí observamos una

tendencia a la significación estadística, con una menor SCE en los pacientes >65 años ($p=0,060$) (Tabla 72 y figura 28).

Tabla 72. Asociación de la edad con la SCE.

EDAD	HR (IC 95%)	p
≤ 65	1	
> 65	1,88 (0,72-3,64)	0,060

Figura 28. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la edad.



4.1.2. HÁBITOS TÓXICOS.

4.1.2.1. Tabaco.

En nuestra serie no se encuentra asociación estadísticamente significativa entre el tabaquismo (fumadores y no fumadores) y la supervivencia cáncer específica (Tabla 73).

Tabla 73. Asociación del tabaco en forma dicotómica con la SCE.

TABACO	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,62 (0,32-1,18)	0,143

4.1.3. ENFERMEDADES.

4.1.3.1. Enfermedades no neoplásicas.

La HTA, DM y obesidad no se asociaron estadísticamente con la SCE. (Tabla 74).

Tabla 74. Asociación de HTA, obesidad y DM con la SCE.

HTA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,02 (0,57-1,83)	0,937
OBESIDAD		
No	1	
Sí	0,71 (0,34-1,46)	0,348
DM		
No	1	
Sí	0,51 (0,18-1,42)	0,201

4.1.3.2. Enfermedades neoplásicas.

La patología tumoral previa no contribuyó en la supervivencia cáncer específica de forma estadísticamente significativa (Tabla 75).

Tabla 75. Asociación de enfermedades neoplásicas con la SCE.

PATOLOGÍA TUMORAL PREVIA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,93 (0,37-2,37)	0,891

4.1.3.2.1. Antecedente de tumor vesical.

La presencia o no de tumor vesical previo no demostró ser factor de mal pronóstico para la SCE, estadísticamente significativo (Tabla 76).

Tabla 76. Asociación de tumor vesical previo con la SCE.

TUMOR VESICAL PREVIO	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,81 (0,42-1,57)	0,534

4.1.3.3. Escala ECOG.

Los pacientes que, según la escala ECOG, presentaban un valor ≥ 1 , mostraban un mayor riesgo de morir por el tumor estudiado, respecto a los que tenían un valor ECOG=0. Esta asociación con la SCE no fue estadísticamente significativa (Tabla 77).

Tabla 77. Asociación de ECOG con la SCE.

ESCALA ECOG	HR (IC 95%)	p
0	1	
≥1	1,66 (0,87-3,18)	0,126

4.1.4. ESTADO GENERAL.

Con respecto a la presentación clínica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con la SCE. Sin embargo, los pacientes sintomáticos presentaban un riesgo 1,53 veces mayor de morir a consecuencia del tumor que los asintomáticos (Tabla 78).

Tabla 78. Asociación de los síntomas de presentación dicotómicos con la SCE.

SINTOMATOLOGIA	HR (IC 95%)	p
Asintomáticos	1	
Sintomáticos	1,53 (0,76-3,09)	0,230

Analizando las manifestaciones clínicas por separado, solo se asoció con la SCE y con significación estadística, la presencia de síndrome constitucional (pérdida de peso, astenia, fiebre). Dichos pacientes presentaban un riesgo de morir por el tumor superior a 11 veces (Tabla 79).

Tabla 79. Asociación de los distintos síntomas con la supervivencia cáncer específica.

HEMATURIA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,33 (0,70-2,54)	0,376
DOLOR LUMBAR		
No	1	
Sí	1,54 (0,81-2,99)	0,193
SINDROME CONSTITUCIONAL		
No	1	
Sí	11,40 (2,70-48,15)	0,001

4.1.5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS REALIZADAS.

4.1.5.1. Función renal.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SCE, respecto a función renal normal o alterada ($Cr > 1,35$) tanto preoperatoria como postoperatoria (Tabla 80).

Tabla 80. Asociación de la función renal con la SCE.

FUNCION RENAL PREOPERATORIA	HR (IC 95%)	p
Normal	1	
Alterada	1,62 (0,87-3,01)	0,126
FUNCION RENAL POSTOPERATORIA		
Normal	1	
Alterada	1,23 (0,68-2,24)	0,492

4.1.5.2 Citología de orina.

La citología de orina no se asoció de forma estadísticamente significativa con la SCE (Tabla 81).

Tabla 81. Asociación de la citología de orina con la SCE.

CITOLOGIA	HR (IC 95%)	p
Negativa	1	
Positiva	1,73 (0,80-3,76)	0,161

4.1.5.3. Tumor vesical concomitante.

La presencia de tumor vesical al diagnóstico no se asocia a la SCE de forma estadísticamente significativa (Tabla 82).

Tabla 82. Asociación de tumor vesical concomitante con la SCE.

TUMOR VESICAL CONCOMITANTE	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,43 (0,13-1,37)	0,154

4.2. VARIABLES ASOCIADAS AL TUMOR.

4.2.1. HALLAZGOS EN PRUEBAS DE IMAGEN.

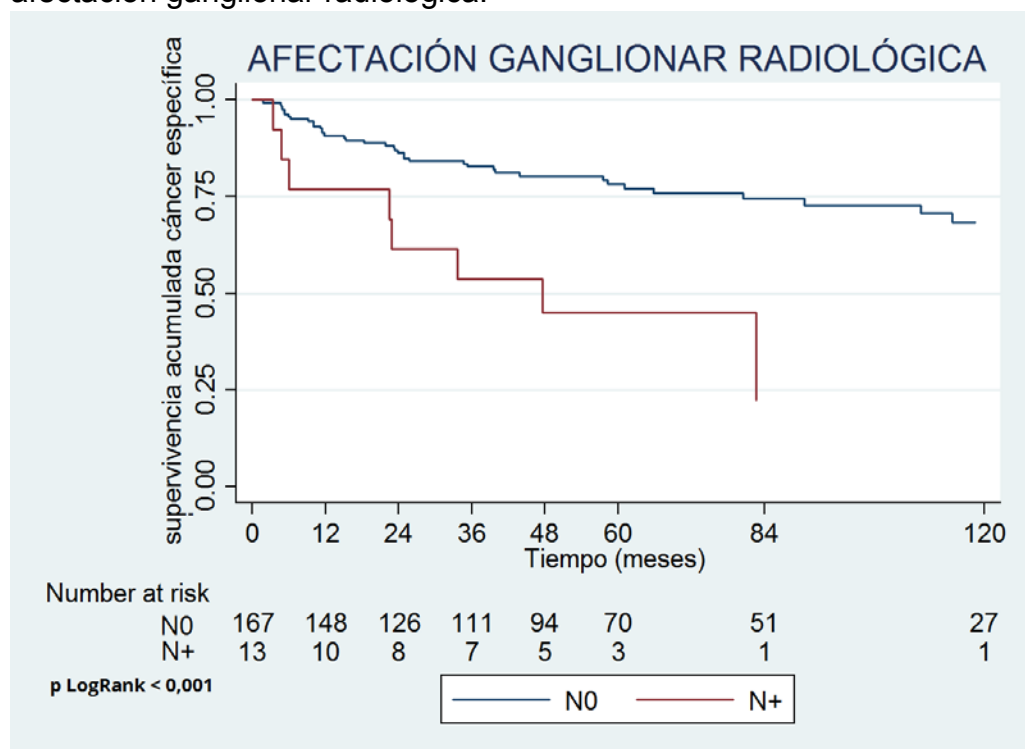
4.2.1.1. Afectación ganglionar radiológica.

La afectación ganglionar radiológica implicaba mayor riesgo de muerte por el tumor estudiado con significación estadística (Tabla 83 y Figura 29).

Tabla 83. Asociación de la afectación ganglionar radiológica con la SCE.

AFECTACION GANGLIONAR RX	HR (IC 95%)	p
NEGATIVA	1	
POSITIVA	3,47 (1,61-7,46)	0,001

Figura 29. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la afectación ganglionar radiológica.



4.2.1.2. Tamaño radiológico.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SCE entre los tumores que tenían un tamaño radiológico > 3cm y los tumores ≤ 3cm (Tabla 84).

Tabla 84. Asociación de tamaño radiológico > 3 cm con la SCE.

TAMAÑO RADIOLÓGICO	HR (IC 95%)	p
≤ 3cm	1	
> 3cm	1,68 (0,51-5,57)	0,392

4.2.1.3. Hidronefrosis.

La presencia o no de hidronefrosis preoperatoria no se comportó como factor pronóstico para la SCE (Tabla 85).

Tabla 85. Asociación de la hidronefrosis con la SCE.

HIDRONEFROSIS	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,01 (0,57-1,81)	0,951

4.2.1.4. Lateralidad del tumor.

El riesgo de mortalidad cáncer específica es similar tanto si el tumor afecta al tracto urinario superior derecho como al izquierdo, sin encontrar diferencias significativas (Tabla 86).

Tabla 86. Asociación de la lateralidad con la SCE.

LATERALIDAD	HR (IC 95%)	p
Izquierdo	1	
Derecho	1,00 (0,55-1,79)	0,993

4.2.1.5. Anulación funcional renal.

La SCE no estaba asociada a la existencia de anulación renal observada mediante pruebas radiológicas (Tabla 87).

Tabla 87. Asociación de la anulación renal con la SCE.

ANULACION RENAL	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,09 (0,48-2,44)	0,834

4.2.2. Variables patológicas.

4.2.2.1. Tamaño tumoral.

No se evidenció diferencia estadísticamente significativa en la SCE entre los tumores ≤ 1 cm y > 1 cm. Sin embargo, el riesgo de morir a causa del tumor estudiado era casi 3 veces mayor en los tumores > 1 cm (Tabla 88). Si tomamos como punto de corte el tamaño de 3 cm, aquellos pacientes con tumores > 3 cm presentaron un riesgo 2,56 veces mayor de morir a consecuencia del tumor estudiado siendo las diferencias estadísticamente significativas en este caso (Tabla 89 y Figura 30).

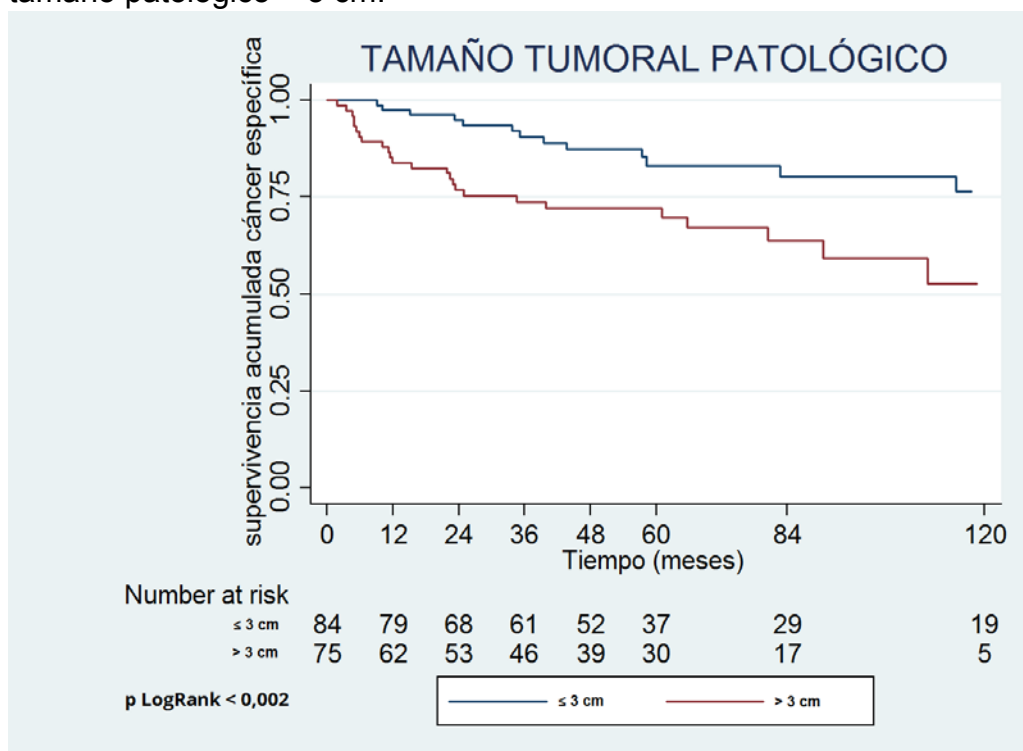
Tabla 88. Asociación del tamaño patológico > 1 cm con la SCE.

TAMAÑO TUMORAL	HR (IC 95%)	p
≤ 1 cm	1	
> 1 cm	2,87 (0,39-20,95)	0,298

Tabla 89. Asociación del tamaño patológico > 3 cm con la SCE.

TAMAÑO TUMORAL	HR (IC 95%)	p
≤ 3 cm	1	
> 3 cm	2,56 (1,30-5,04)	0,006

Figura 30. Curva de supervivencia cáncer específica en función del tamaño patológico > 3 cm.



4.2.2.2. Grado citológico.

Se demostró una asociación significativa del grado citológico con la SCE. A mayores grados, mayor mortalidad cáncer específica comportándose como factor pronóstico.

Si comparamos los pacientes con tumor de grado bajo frente al alto, encontramos diferencias estadísticamente significativas, que desaparecen al comparar el grado 1 frente al 2 (Tablas 90, 91 y Figura 31).

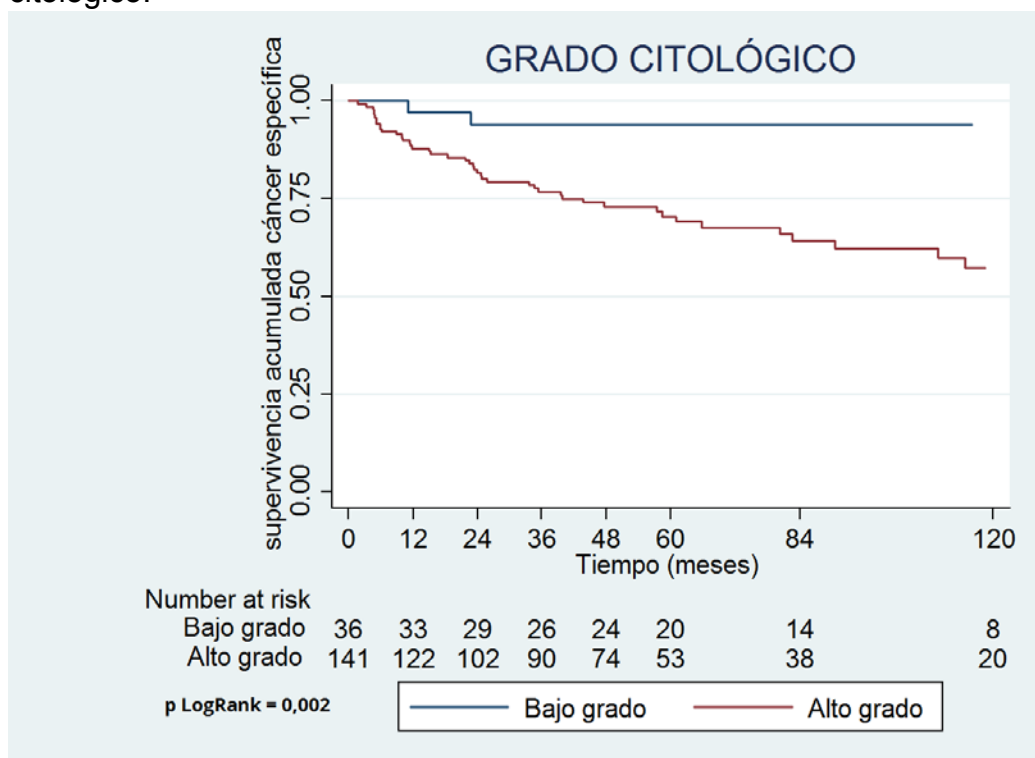
Tabla 90. Asociación del grado citológico (bajo y alto) con la SCE.

GRADO CITOLÓGICO	HR (IC 95%)	p
Bajo grado	1	
Alto grado (II/III)	6,47 (1,57-26,74)	0,010

Tabla 91. Asociación del grado citológico (I y II) con la SCE.

GRADO CITOLÓGICO	HR (IC 95%)	p
Grado I	1	
Grado II	2,29 (0,66-13,45)	0,155

Figura 31. Curva de supervivencia cáncer específica en función del grado citológico.



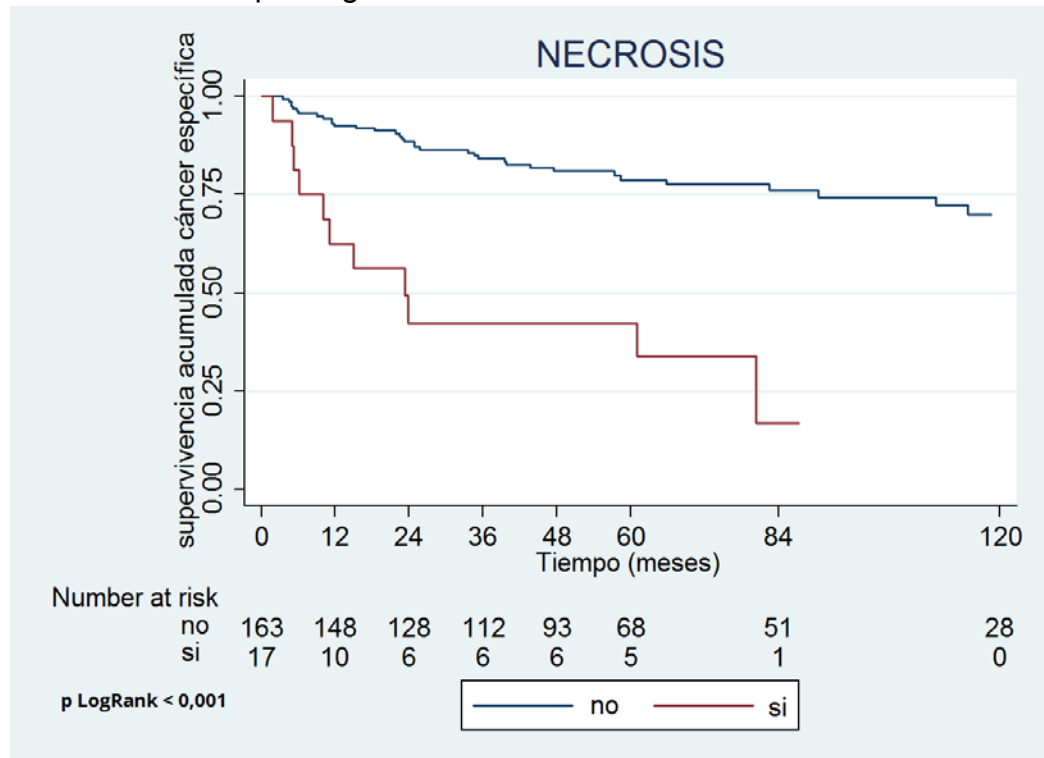
4.2.2.3. Necrosis tumoral patológica.

La presencia de necrosis patológica incrementa el riesgo de morir por TTUS 5,21 veces frente a los que no la tenían comportándose como un factor de mal pronóstico de manera estadísticamente significativo (Tabla 92 y figura 32).

Tabla 92. Asociación de la necrosis tumoral patológica con la SCE.

NECROSIS	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	5,21 (2,61-10,38)	0,000

Figura 32. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la necrosis tumoral patológica.



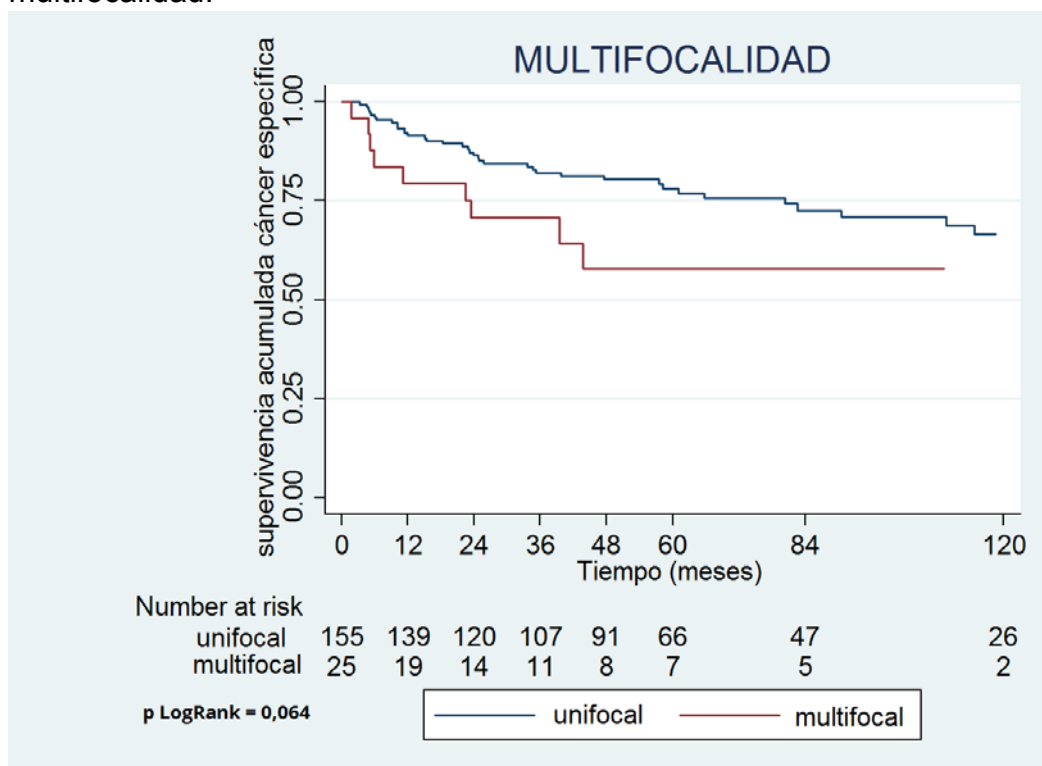
4.2.2.4. Multifocalidad.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SCE respecto a la multifocalidad. Sin embargo, los pacientes con tumores multifocales presentaban un riesgo de morir por TTUS el doble que los unifocales (Tabla 93 y figura 33).

Tabla 93. Asociación de la multifocalidad con la SCE.

MULTIFOCALIDAD	HR (IC 95%)	p
Unifocal	1	
Multifocal	1,96 (0,96-4,62)	0,070

Figura 33. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la multifocalidad.



4.2.2.5. Localización tumoral.

No se encontraron diferencias estadísticas en la SCE en función de la localización tumoral, en la pelvis renal o en el uréter (Tabla 94).

Tabla 94. Asociación de la localización tumoral (pelvis/uréter) con la SCE.

LOCALIZACION TUMORAL	HR (IC 95%)	p
Pelvis	1	
Uréter	0,80 (0,42-1,53)	0,501

Tampoco se evidenciaron diferencias en la SCE entre la localización del tumor en el uréter distal con respecto a otras localizaciones (Tabla 95).

Tabla 95. Asociación de la localización tumoral (uréter distal/otras localizaciones) con la SCE.

LOCALIZACION URETERAL	HR (IC 95%)	p
Otras localizaciones	1	
Uréter distal	0,82 (0,26-2,55)	0,733

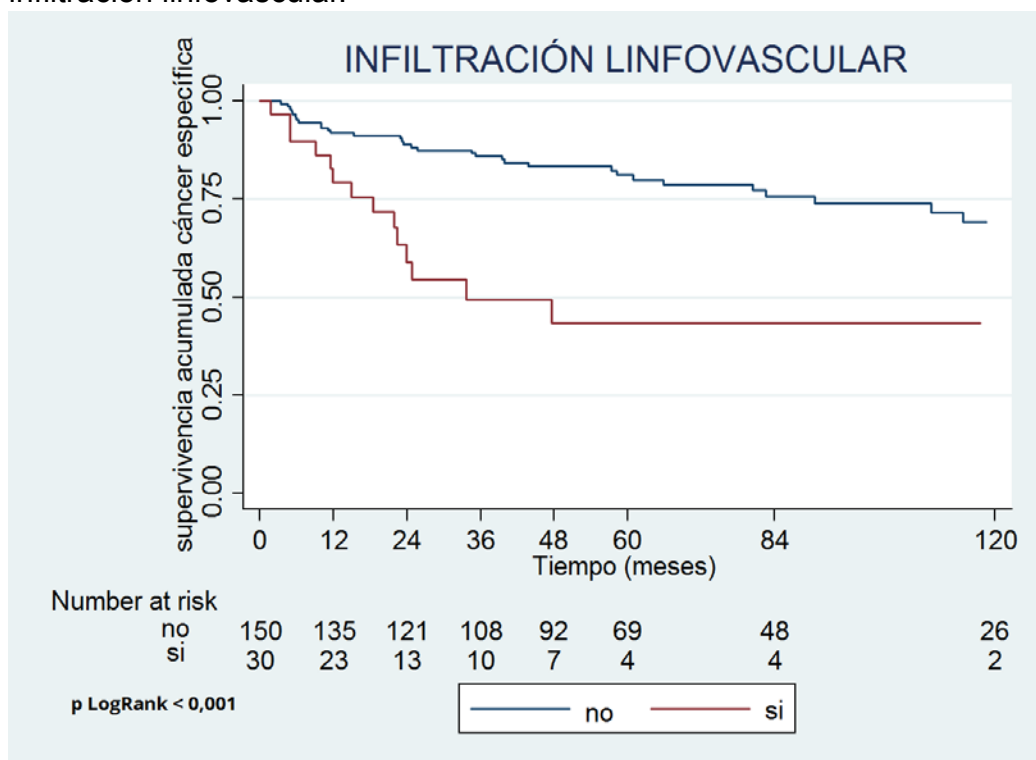
4.2.2.6. Infiltración linfovascular.

La existencia de afectación linfovascular se consideró factor de mal pronóstico en la SCE, de forma estadísticamente significativa (Tabla 96 y Figura 34).

Tabla 96. Asociación de la infiltración linfovascular con la supervivencia cáncer específica.

INFILTRACION LINFOVASCULAR	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	3,40 (1,79-6,43)	0,000

Figura 34. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la infiltración linfovascular.



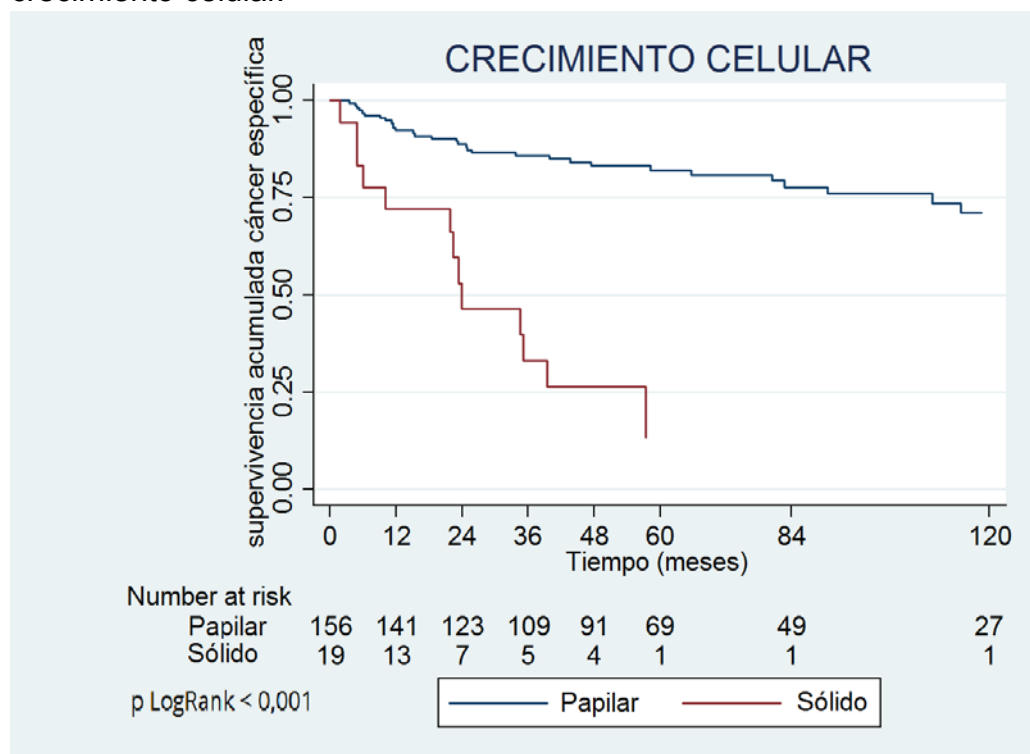
4.2.2.7. Crecimiento celular.

Los pacientes que presentaron tumores con un crecimiento celular sólido presentaban casi 7 veces más riesgo de morir por el tumor que aquellos con crecimiento papilar. Se consideró al patrón de crecimiento sólido como factor de mal pronóstico en la SCE, de forma estadísticamente significativa (Tabla 97 y Figura 35).

Tabla 97. Asociación del crecimiento celular con la SCE.

CRECIMIENTO CELULAR	HR (IC 95%)	p
Papilar	1	
Sólido	6,30 (3,24-12,24)	0,000

Figura 35. Curva de supervivencia cáncer específica en función del crecimiento celular.



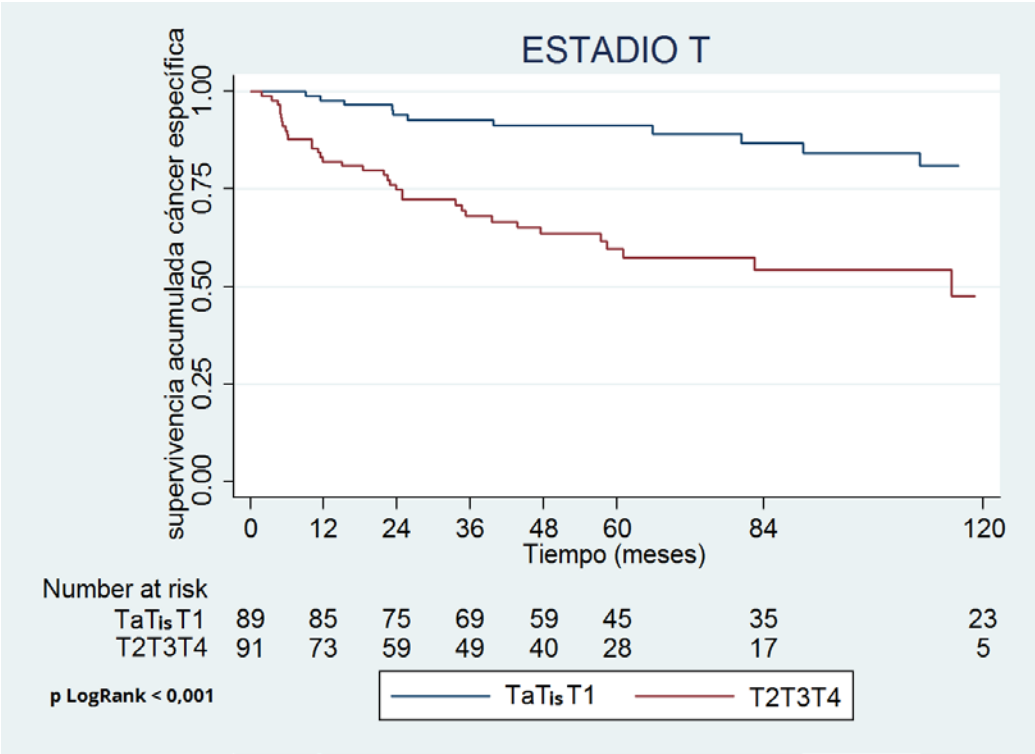
4.2.2.8. TNM.

Respecto al estadio T, si lo agrupamos como Ta-Tis-T1 frente a T2-T3-T4, encontramos diferencias estadísticamente significativas para la SCE, con peor pronóstico los tumores T2 o superiores (Tabla 98 y figura 36).

Tabla 98. Asociación del estadio T con la SCE.

ESTADIO T	HR (IC 95%)	p
Ta-Tis-T1	1	
T2-T3-T4	4,24 (2,14-8,40)	0,000

Figura 36. Curva de supervivencia cáncer específica en función del estadio T.

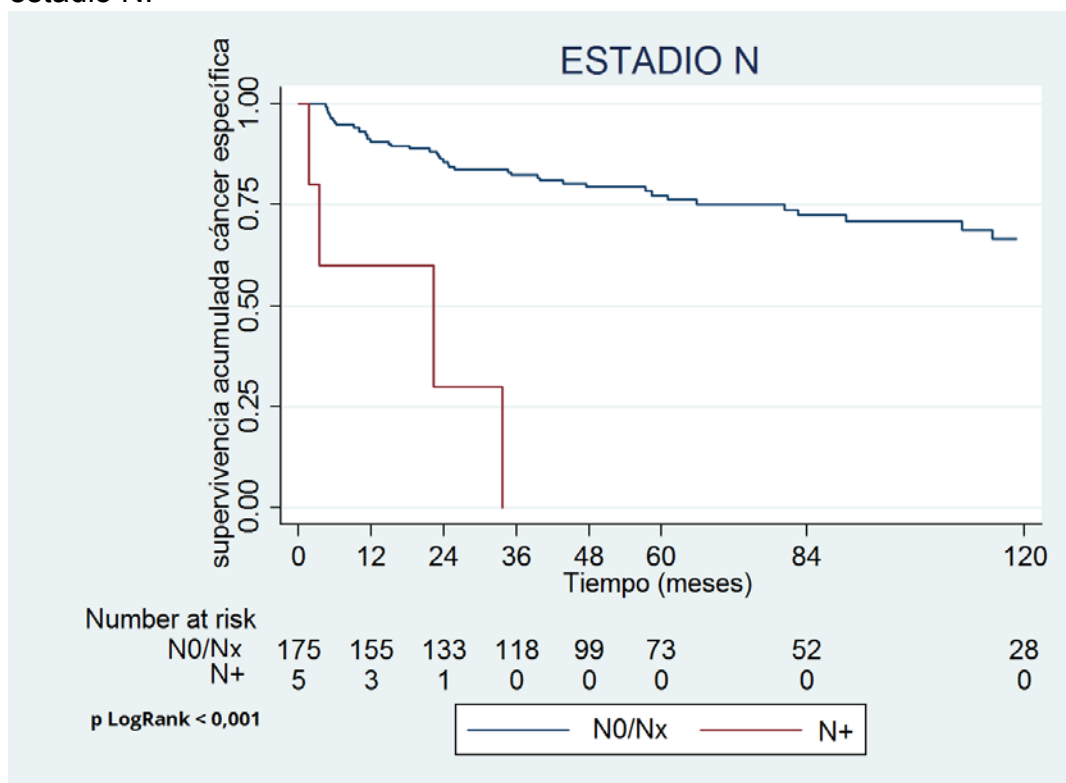


La existencia de afectación linfática (Estadio N) se asoció a la SCE significativamente. La probabilidad de morir por el tumor estudiado era de casi 10 veces mayor en los pacientes N+ frente a los tumores sin afectación ganglionar (Tabla 99 y figura 37).

Tabla 99. Asociación de la afectación linfática con la SCE.

ESTADIO N	HR (IC 95%)	p
NEGATIVO	1	
POSITIVO	9,88 (3,43-28,47)	0,000

Figura 37. Curva de supervivencia cáncer específica en función del estadio N.



4.2.2.9. Cis concomitante.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de los pacientes que presentaron cis asociado en lo referente a SCE (Tabla 100).

Tabla 100. Asociación de cis con la SCE.

CIS CONCOMITANTE	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,90 (0,35-2,29)	0,826

4.2.2.10. Márgenes quirúrgicos.

La afectación de los márgenes por tumor no pudo considerarse como factor pronóstico de la SCE en nuestra serie (Tabla 101).

Tabla 101. Asociación de márgenes quirúrgicos con la SCE.

MARGENES QX	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	0,60 (0,08-4,41)	0,623

4.2.2.11. Diferenciación epidermoide.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la diferenciación escamosa, respecto a la SCE, a pesar de que aquellos

pacientes que la presentaban tenían un riesgo 2,6 veces mayor de morir por el tumor (Tabla 102).

Tabla 102. Asociación de la diferenciación epidermoide con la SCE.

EPIDERMOIDE	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	2,61 (0,81-8,46)	0,108

4.3. VARIABLES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO.

4.3.1. DEMORA QUIRÚRGICA MAYOR DE 90 DÍAS.

Los pacientes con retraso terapéutico mayor de 90 días, presentaron igual pronóstico que aquellos intervenidos en los primeros 90 días, sin encontrar diferencias estadísticas respecto a la SCE (Tabla 103).

Tabla 103. Asociación de la demora quirúrgica > 90 días con la SCE.

DEMORA QUIRURGICA >90 DÍAS	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,27 (0,61-2,65)	0,518

4.3.2. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.

Comparando los tumores sometidos a cirugía radical frente a cirugía conservadora, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la SG entre ambas técnicas (Tabla 104).

Tabla 104. Asociación de las técnicas quirúrgicas con la SCE.

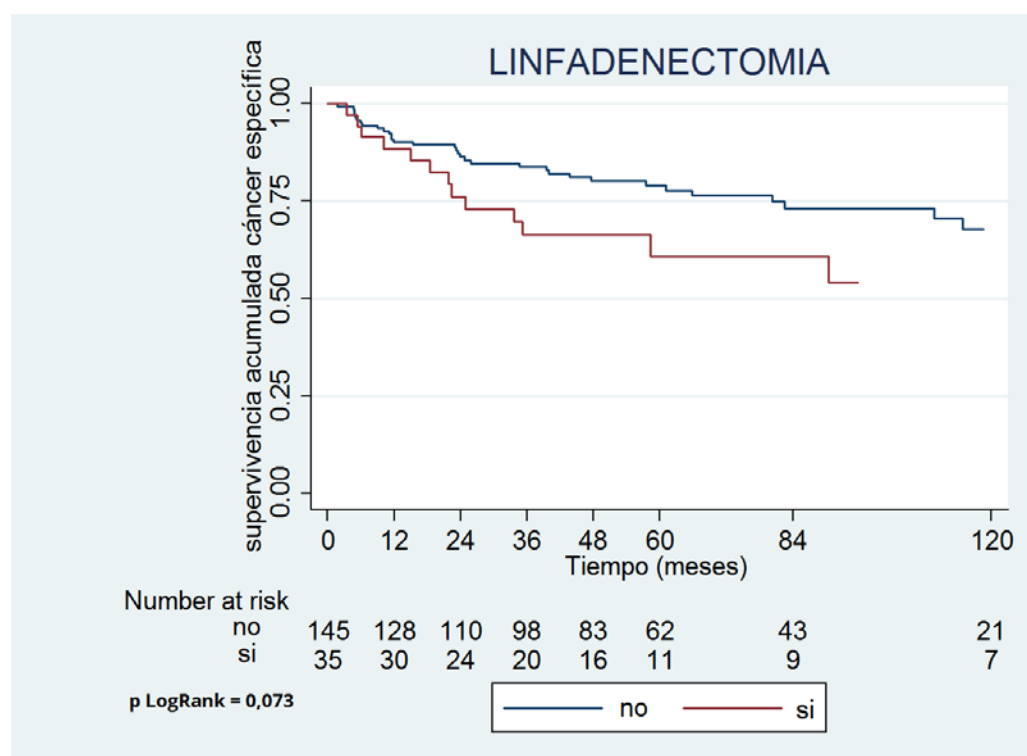
TECNICAS QUIRURGICAS	HR (IC 95%)	p
Cirugía conservadora	1	
Cirugía radical	0,73 (0,33-1,65)	0,460

Los pacientes sometidos a linfadenectomía, tenían más riesgo de fallecer a causa del tumor, sin asociación estadística significativa, pero con una tendencia a la significación (Tabla 105 y Figura 38).

Tabla 105. Asociación de linfadenectomía con la SCE.

LINFADENECTOMIA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,78 (0,97-3,55)	0,077

Figura 38. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la linfadenectomía.



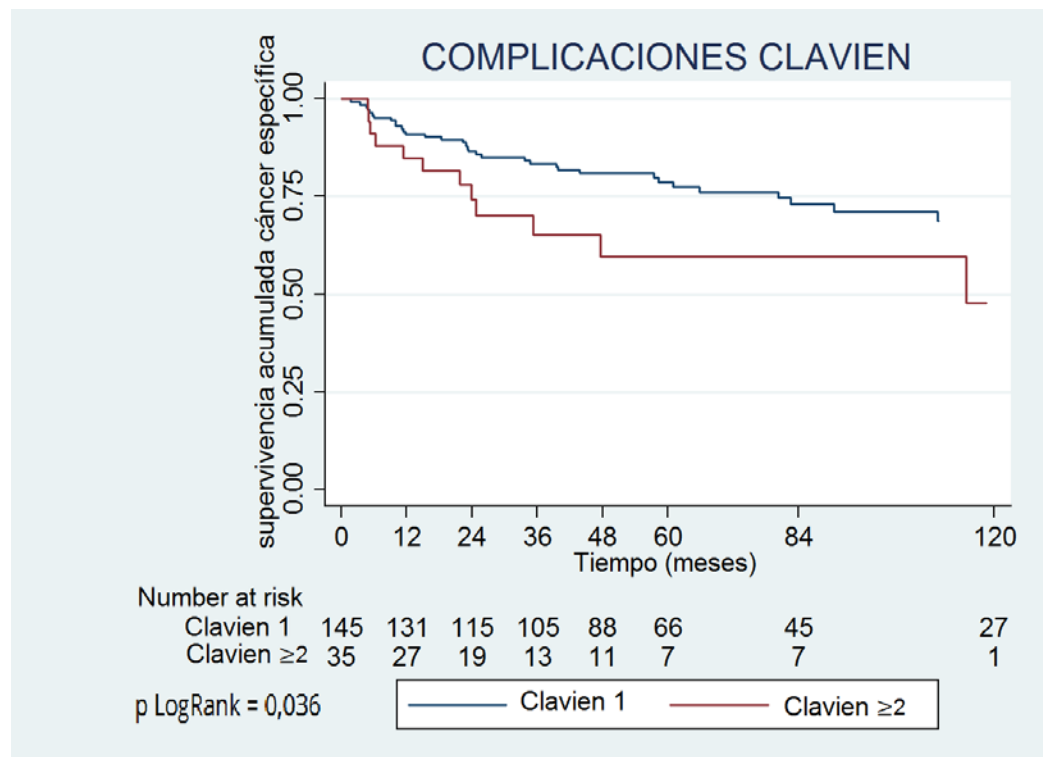
4.3.3. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.

El índice de complicaciones Clavien ≥ 2 se consideró factor pronóstico en la supervivencia cáncer específica de los TTUS con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 106 y figura 39).

Tabla 106. Asociación de complicaciones Clavien con la SCE.

CLAVIEN	HR (IC 95%)	p
1-no complicaciones	1	
≥ 2	1,99 (1,03-3,87)	0,040

Figura 39. Curva de supervivencia cáncer específica en función de las complicaciones Clavien.



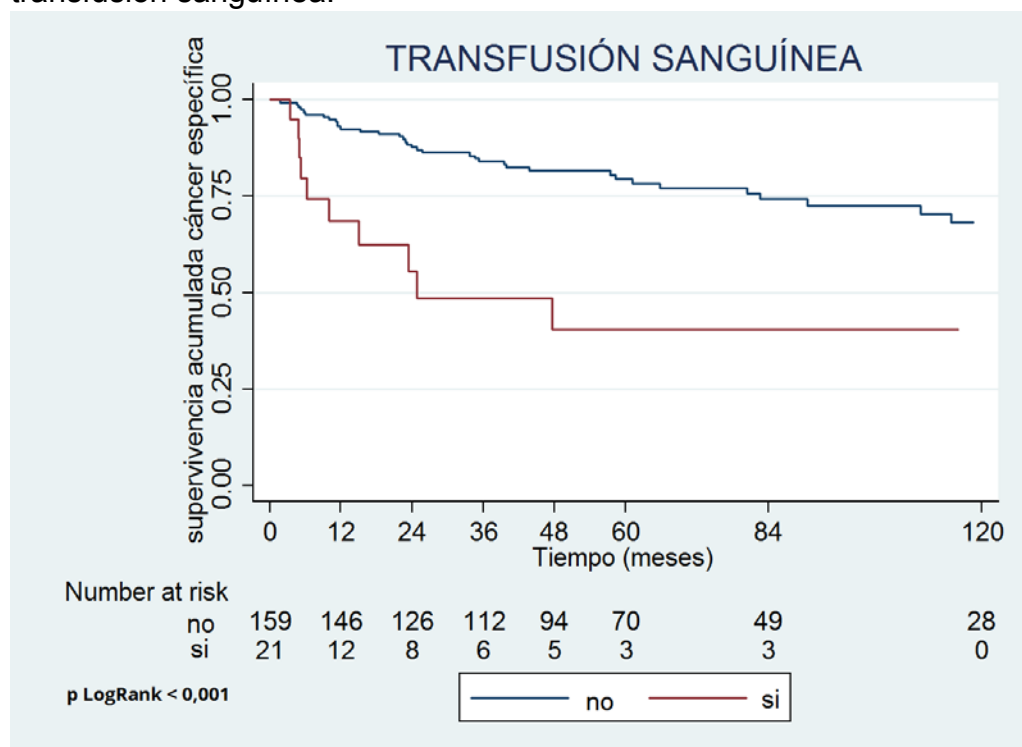
4.3.4. TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA.

Los pacientes que en el postoperatorio inmediato precisaron transfusión sanguínea tuvieron peores tasas de SCE de forma estadísticamente significativa. El riesgo de morir por el tumor era casi 4 veces mayor en los pacientes transfundidos (Tabla 107 y Figura 40).

Tabla 107. Asociación de transfusión sanguínea con la SCE.

TRANSFUSION SANGRE	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	3,86 (1,90-7,82)	0,000

Figura 40. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la transfusión sanguínea.



4.4. VARIABLES ASOCIADAS AL SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN TUMORAL.

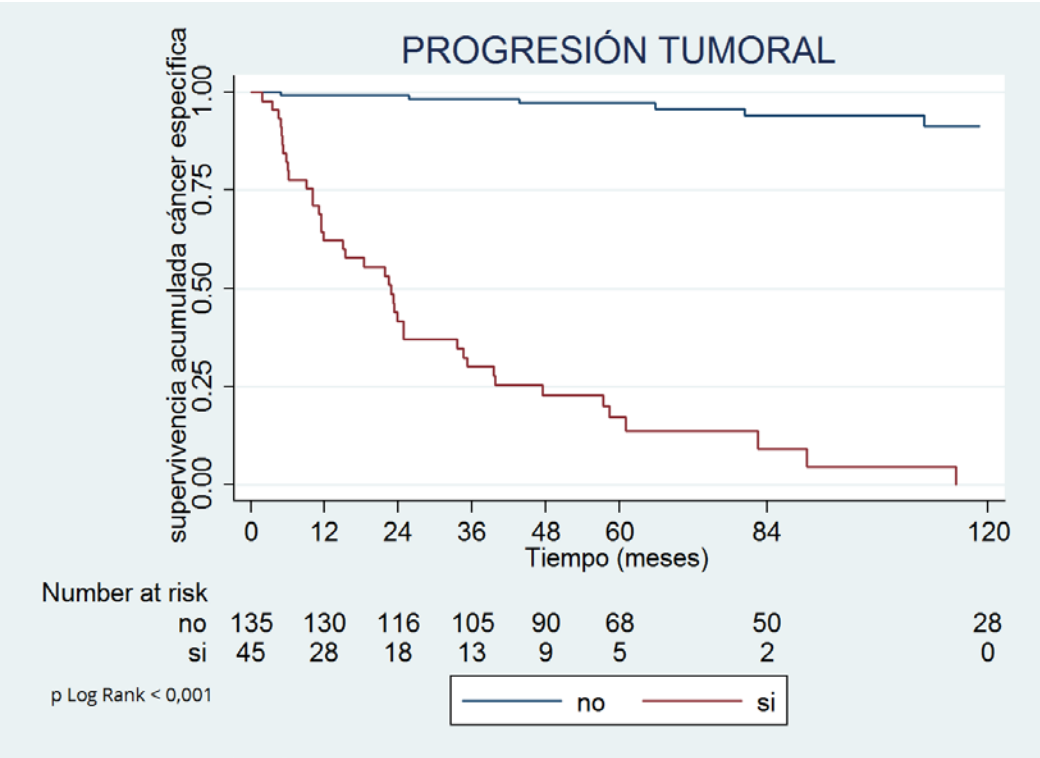
4. 4.1. PROGRESIÓN TUMORAL.

Aquellos pacientes que presentaron progresión tumoral tenían 47 veces mayor riesgo de fallecer a consecuencia del tumor; se comportó como factor adverso con significación estadística (Tabla 108 y Figura 41).

Tabla 108. Asociación de progresión tumoral con la SCE.

PROGRESIÓN TUMORAL	HR (IC 95%)	p
No	1	
Si	47,39 (19,53-114,99)	0,000

Figura 41. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la progresión tumoral.



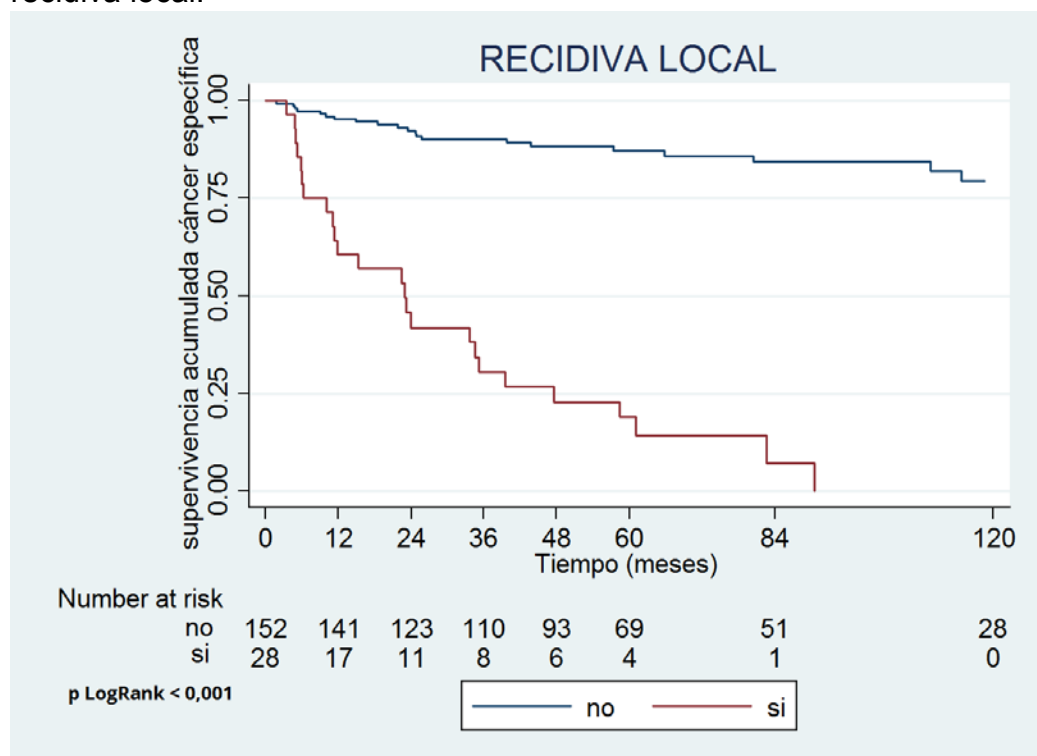
4.4.1.1. Recidiva local.

Los pacientes que desarrollaron recidiva a nivel local presentaron peor SCE, de forma estadísticamente significativa (Tabla 109 y Figura 42).

Tabla 109. Asociación de recidiva local con la SCE.

RECIDIVA LOCAL	HR (IC 95%)	p
No	1	
Si	12,56 (6,81-23,18)	0,000

Figura 42. Curva de supervivencia cáncer específica en función de la recidiva local.



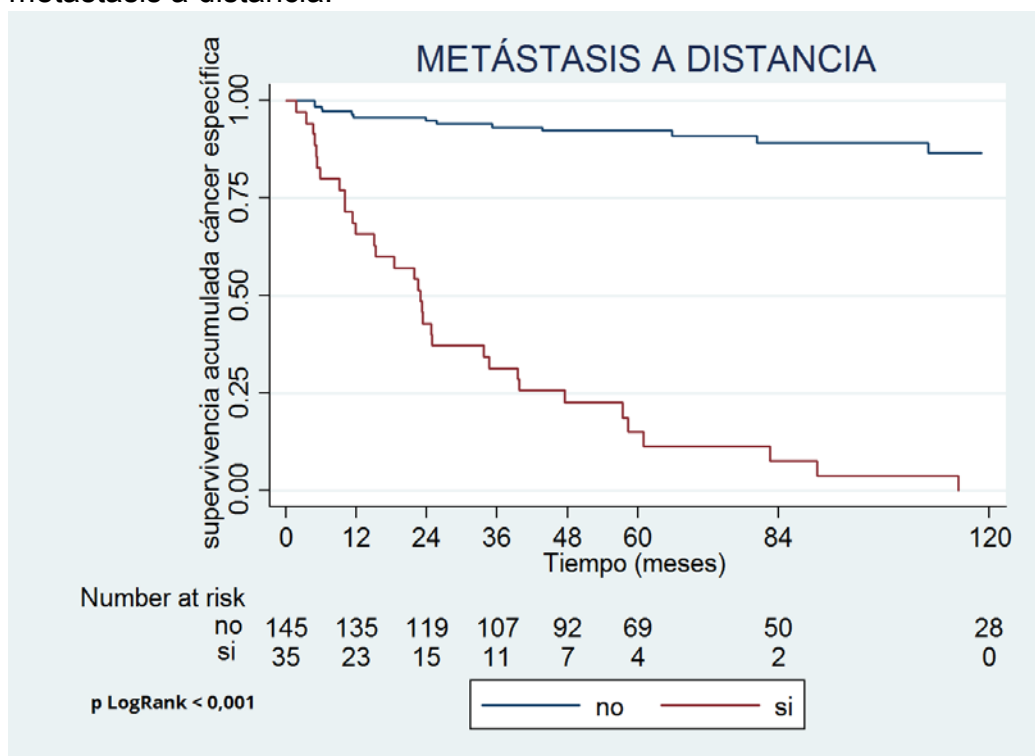
4.4.1.2. Metástasis a distancia.

El desarrollo de metástasis a distancia durante el seguimiento se evidenció como factor de mal pronóstico para la SCE, con significación estadística (Tabla 110 y Figura 43).

Tabla 110. Asociación de las metástasis a distancia con la SCE.

METASTASIS A DISTANCIA	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	20,99 (10,80-40,79)	0,000

Figura 43. Curva de supervivencia cáncer específica en función de las metástasis a distancia.



4.4.2. QUIMIOTERAPIA / RADIOTERAPIA ADYUVANTE.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SCE entre los pacientes sometidos a tratamiento adyuvante y aquellos otros en los que no se realizó (Tabla 111).

Tabla 111. Asociación del tratamiento adyuvante con la SCE.

QT/RT ADYUVANTE	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	2,09 (0,74-5,88)	0,160

4.4.3. RECIDIVA VESICAL DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Los pacientes que tuvieron una recidiva vesical durante el seguimiento, no presentaron diferencias significativas en SCE respecto a aquellos que no la tuvieron (Tabla 112).

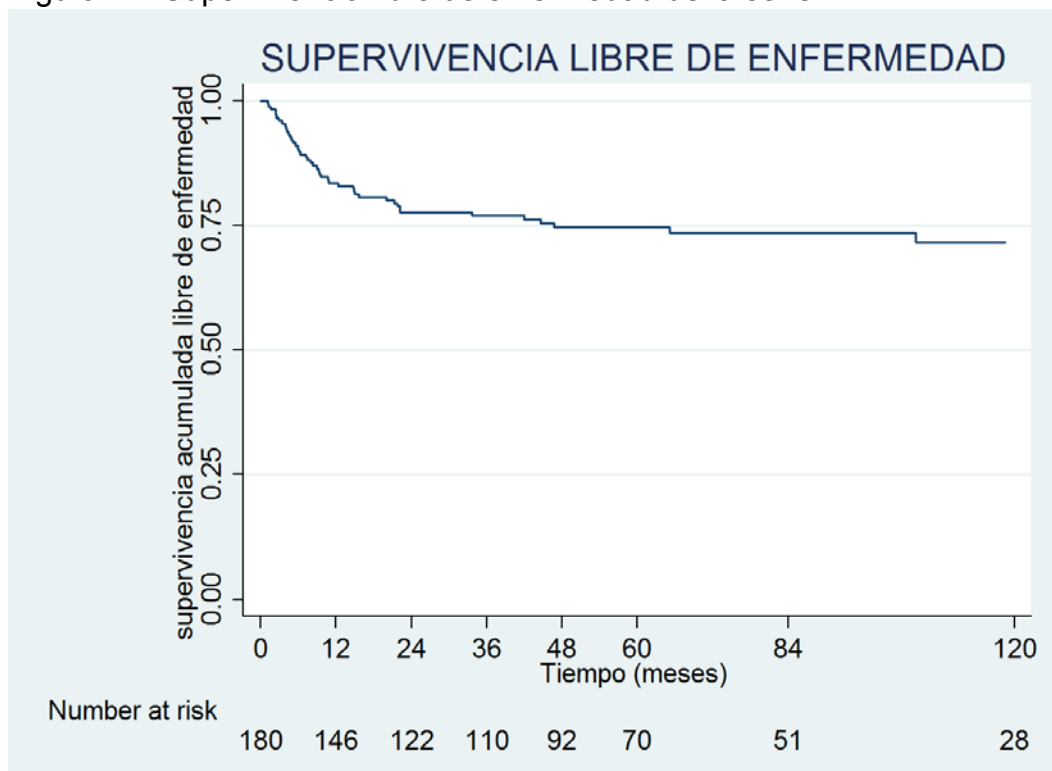
Tabla 112. Asociación de la recidiva vesical durante el seguimiento con la SCE.

RECIDIVA VESICAL	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	0,66 (0,36-1,21)	0,185

5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

De los 180 pacientes de la muestra, el 25% de los pacientes presentaron progresión en cualquiera de sus formas. La supervivencia libre de enfermedad a los 2 y 5 años fue del 78,3% y del 76,1% respectivamente (Figura 44).

Figura 44. Supervivencia libre de enfermedad de la serie.



5.1. DATOS ASOCIADOS AL PACIENTE.

5.1.1. DEMOGRÁFICOS.

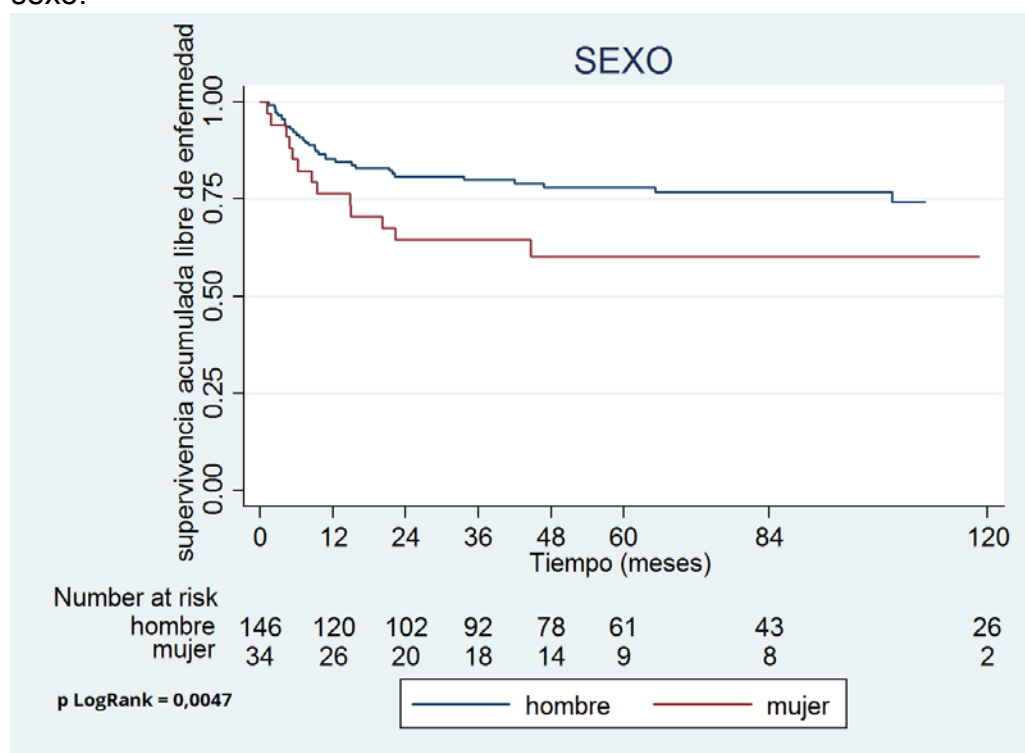
5.1.1.1. Sexo.

No se encontraron diferencias significativas en la SLE de los pacientes en función del sexo, a pesar de una tendencia a la significación estadística siendo casi 2 veces mayor el riesgo de progresión de la enfermedad en las mujeres (Tabla 113 y figura 45).

Tabla 113. Asociación del sexo con la SLE.

SEXO	HR (IC 95%)	p
Hombre	1	
Mujer	1,90 (1-3,62)	0,051

Figura 45. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del sexo.



5.1.1.2. Edad.

Respecto a la edad, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes > 65 años y ≤ 65 en la SLE (Tabla 114).

Tabla 114. Asociación de la edad con la SLE.

EDAD	HR (IC 95%)	p
≤ 65	1	
> 65	1,87 (0,94-3,69)	0,072

5.1.2. Hábitos tóxicos.

5.1.2.1. Tabaco.

En nuestra serie no se encuentra asociación estadísticamente significativa entre el tabaquismo y la SLE (Tabla 115).

Tabla 115. Asociación del tabaco en forma dicotómica con la SLE.

TABACO	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,64 (0,34-1,22)	0,174

5.1.3. Enfermedades.

5.1.3.1. Enfermedades no neoplásicas.

La HTA, la DM y la obesidad no se asociaron con la SLE (Tablas 116, 117 y 118).

Tabla 116. Asociación de HTA con la SLE.

HTA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,20 (0,67-2,16)	0,538

Tabla 117. Asociación de obesidad con la SLE.

OBESIDAD	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,70 (0,34-1,45)	0,338

Tabla 118. Asociación de DM con la SLE.

DM	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,53 (0,19-1,49)	0,232

5.1.3.2. Enfermedades neoplásicas.

La patología tumoral previa no se comportó como factor pronóstico en la progresión de los TTUS (Tabla 119).

Tabla 119. Asociación de enfermedades neoplásicas con la SLE.

PATOLOGÍA TUMORAL PREVIA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,88 (0,35-2,24)	0,797

5.1.3.2.1. Antecedente de tumor vesical.

El antecedente de tumor vesical no influyó en la SLE de forma estadísticamente significativa (Tabla 120).

Tabla 120. Asociación de tumor vesical previo con la SLE.

TUMOR VESICAL PREVIO	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,82 (0,52-1,28)	0,379

5.1.3.3. Escala ECOG.

Los pacientes que presentaban en la escala ECOG valores ≥ 1 , no mostraron diferencias significativas respecto a aquellos con ECOG 0 en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (Tabla 121).

Tabla 121. Asociación de la escala ECOG con la SLE.

ESCALA ECOG	HR (IC 95%)	p
ECOG 0	1	
ECOG ≥1	1,40 (0,73-2,68)	0,306

5.1.4. ESTADO GENERAL.

La presencia de las distintas manifestaciones clínicas no se asoció a la SLE de forma estadísticamente significativa (Tabla 122).

Tabla 122. Asociación de los síntomas de presentación dicotómicos con la SLE.

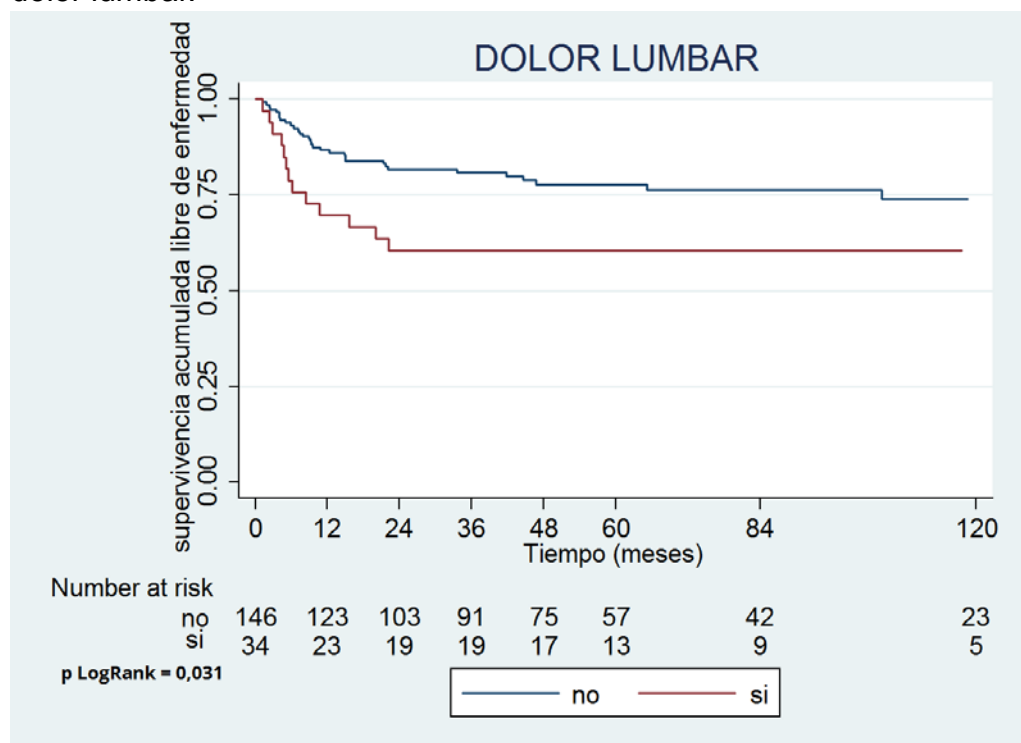
SINTOMATOLOGIA	HR (IC 95%)	p
Asintomáticos	1	
Sintomáticos	1,92 (0,92-3,99)	0,080

Si analizamos las manifestaciones clínicas por separado, la presencia de dolor lumbar y el síndrome constitucional, se asociaron con la SLE con significación estadística (Figura 46). Los pacientes con dolor lumbar al diagnóstico presentaban aproximadamente el doble de riesgo de progresión de la enfermedad que los que no lo tenían, y los pacientes con síndrome constitucional, 15 veces más riesgo (Tabla 123).

Tabla 123. Asociación de los distintos síntomas con la SLE.

HEMATURIA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,57 (0,81-3,05)	0,179
DOLOR LUMBAR		
No	1	
Sí	2,01 (1,05-3,83)	0,034
SINDROME CONSTITUCIONAL		
No	1	
Sí	15,43 (3,52-67,63)	0,000

Figura 46. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del dolor lumbar.



5.1.5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS REALIZADAS.

5.1.5.1. Función renal.

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la SLE, respecto a la función renal normal o alterada tanto preoperatoria como postoperatoria (Tabla 124).

Tabla 124. Asociación de la función renal con la SLE.

FUNCION RENAL PREOPERATORIA		HR (IC 95%)	p
Normal		1	
Alterada		1,29 (0,68-2,46)	0,436
FUNCION RENAL POSTOPERATORIA			
Normal		1	
Alterada		1,08 (0,59-1,98)	0,795

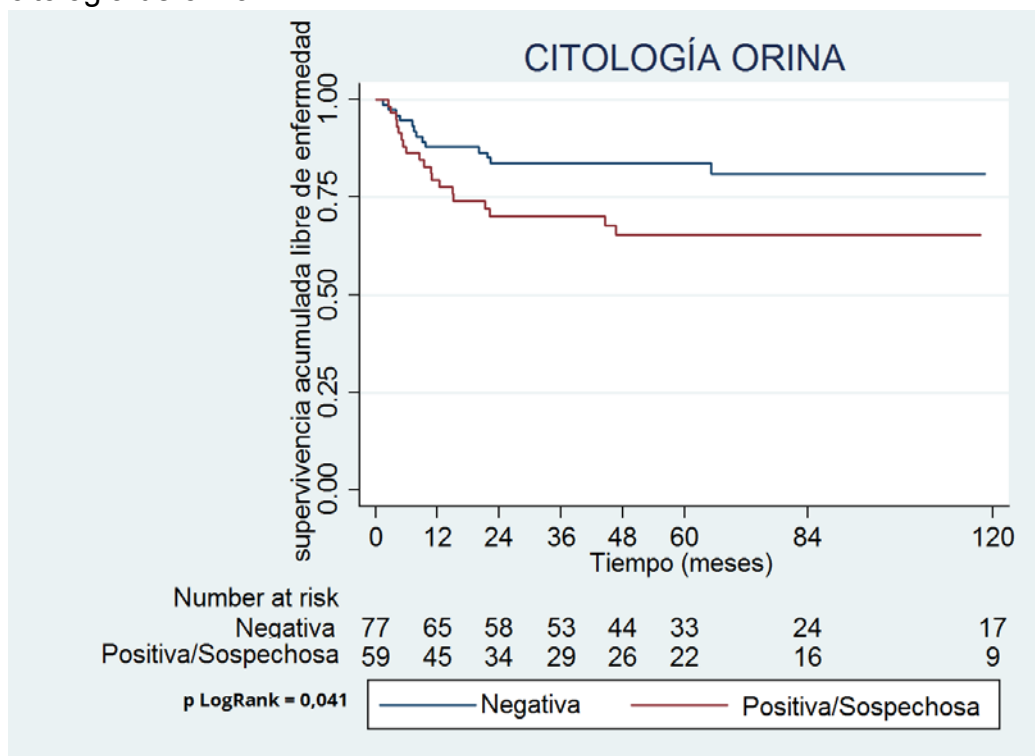
5.1.5.2. Citología de orina.

La presencia de citología de orina positiva se asoció de forma estadísticamente significativa con peor SLE (Tabla 125 y Figura 47).

Tabla 125. Asociación de la citología de orina con la SLE.

CITOLOGIA	HR (IC 95%)	p
Negativa	1	
Positiva	2,19 (1,03-4,67)	0,042

Figura 47. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la citología de orina.



5.1.5.3. Tumor vesical concomitante.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLE entre los pacientes que presentaron tumor vesical al diagnóstico y los que no (Tabla 126).

Tabla 126. Asociación de tumor vesical concomitante con la SLE.

TUMOR VESICAL CONCOMITANTE	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,41 (0,13-1,33)	0,137

5.2. VARIABLES ASOCIADAS AL TUMOR.

5.2.1. HALLAZGOS EN PRUEBAS DE IMAGEN.

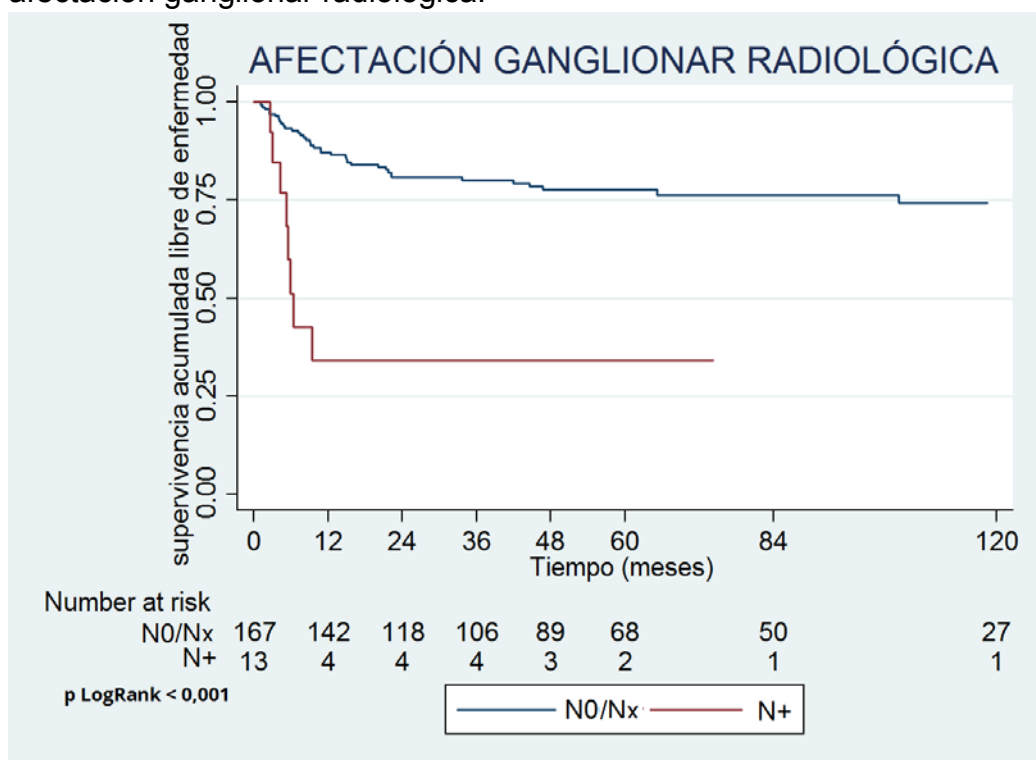
5.2.1.1. Afectación ganglionar radiológica.

La presencia de adenopatías en rango patológico en las pruebas de imagen implicaba mayor riesgo de presentar progresión de la enfermedad, de forma estadísticamente significativa (Tabla 127 y Figura 48).

Tabla 127. Asociación de la afectación ganglionar radiológica con la SLE.

AFECTACION GANGLIONAR RX	HR (IC 95%)	p
NEGATIVA	1	
POSITIVA	4,86 (2,24-10,55)	0,000

Figura 48. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar radiológica.



5.2.1.2. Tamaño radiológico.

No se encontraron diferencias en la SLE entre los tumores de tamaño radiológico ≤ 1 cm y > 1 cm. Asimismo, tampoco se halló asociación estadística con la SLE entre los tumores de tamaño radiológico ≤ 3 cm y los tumores > 3 cm (Tabla 128 y 129).

Tabla 128. Asociación del tamaño radiológico > 1 cm con la SLE.

TAMAÑO RX	HR (IC 95%)	p
≤ 1 cm	1	
> 1 cm	2,86 (0,37-22,21)	0,314

Tabla 129. Asociación del tamaño radiológico >3 cm con la SLE.

TAMAÑO RX	HR (IC 95%)	p
≤ 3 cm	1	
> 3cm	1,34(0,42-4,25)	0,611

5.2.1.3. Hidronefrosis.

La presencia o no de hidronefrosis preoperatoria no se asoció con la SLE de forma estadísticamente significativa (Tabla 130).

Tabla 130. Asociación de hidronefrosis con la SLE.

HIDRONEFROSIS	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	0,85 (0,47-1,53)	0,593

5.2.1.4 Lateralidad del tumor.

No hubo diferencias significativas en el riesgo de progresión de la enfermedad, según el tumor afectara al tracto urinario superior derecho o al izquierdo (Tabla 131).

Tabla 131. Asociación de la lateralidad con la SLE.

LATERALIDAD	HR (IC 95%)	p
Izquierdo	1	
Derecho	1 (0,99-1,81)	0,999

5.2.1.5. Anulación funcional renal.

La existencia de anulación renal al diagnóstico no se asoció de forma estadísticamente significativa con la SLE (Tabla 132).

Tabla 132. Asociación de la anulación renal con la SLE.

ANULACION RENAL		
No	1	
Sí	0,99 (0,42-2,34)	0,985

5.2.2. VARIABLES PATOLÓGICAS.

5.2.2.1. Tamaño tumoral.

No se encontraron diferencias significativas en la SLE entre los pacientes con tumores de tamaño patológico ≤ 1 cm y > 1 cm (Tabla 133).

Tabla 133. Asociación del tamaño tumoral patológico > 1 cm con la SLE.

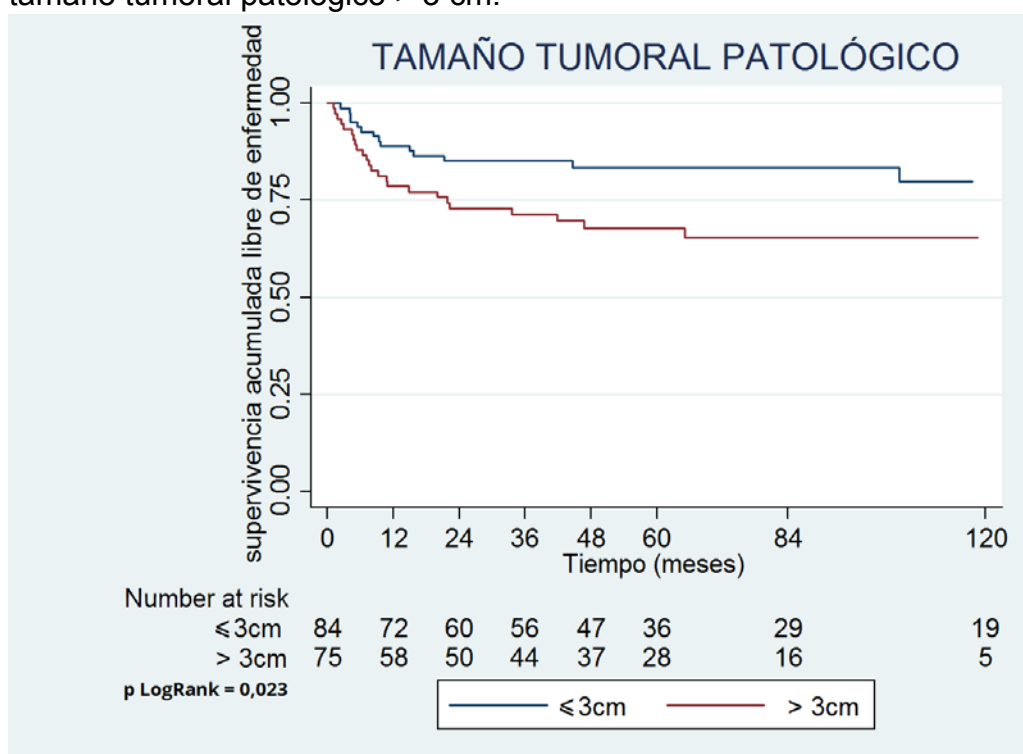
TAMAÑO TUMORAL	HR (IC 95%)	p
≤ 1 cm	1	
> 1cm	1,51 (0,36-6,27)	0,572

Sin embargo, cuando se tomó como punto de corte el tamaño de 3 cm, aquellos pacientes con tumores > 3 cm, presentaron mayor riesgo que los tumores ≤ 3 cm en la SLE (Tabla 134 y Figura 49).

Tabla 134. Asociación de tamaño tumoral patológico > 3 cm con la SLE.

TAMAÑO TUMORAL	HR (IC 95%)	p
≤ 3 cm	1	
> 3cm	2,07 (1,07-4,02)	0,030

Figura 49. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del tamaño tumoral patológico > 3 cm.



5.2.2.2. Grado citológico.

Se demostró asociación significativa entre el grado citológico y la SLE. Fue un factor de mal pronóstico: a mayores grados, mayor riesgo de progresión tumoral.

Al comparar los tumores de alto grado frente al bajo grado, se encontraron diferencias estadísticas; que desaparecían si comparábamos el grado 2 frente al grado 1 (Tablas 135, 136 y Figura 50).

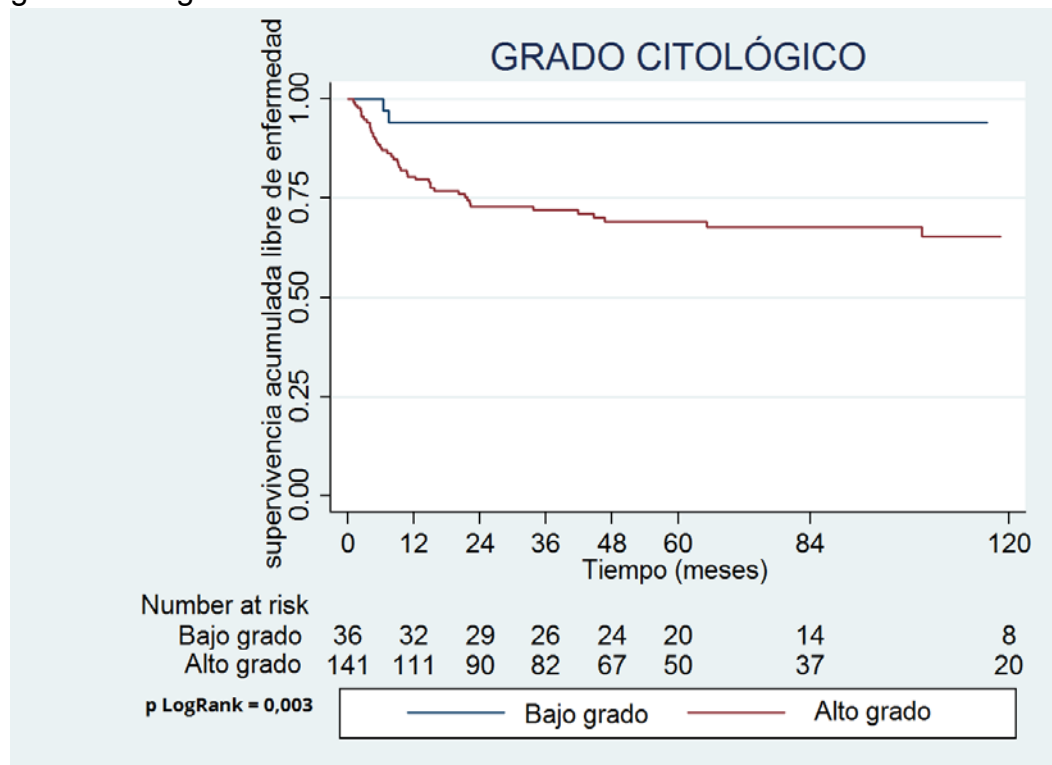
Tabla 135. Asociación del grado citológico (bajo y alto) con la SLE.

GRADO CITOLOGICO	HR (IC 95%)	p
Bajo grado	1	
Alto grado (II/III)	6,23 (1,51-25,73)	0,000

Tabla 136. Asociación del grado citológico (I y II) con la SLE.

GRADO CITOLOGICO	HR (IC 95%)	p
Grado I	1	
Grado II	2,47 (0,53-11,44)	0,247

Figura 50. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del grado citológico.



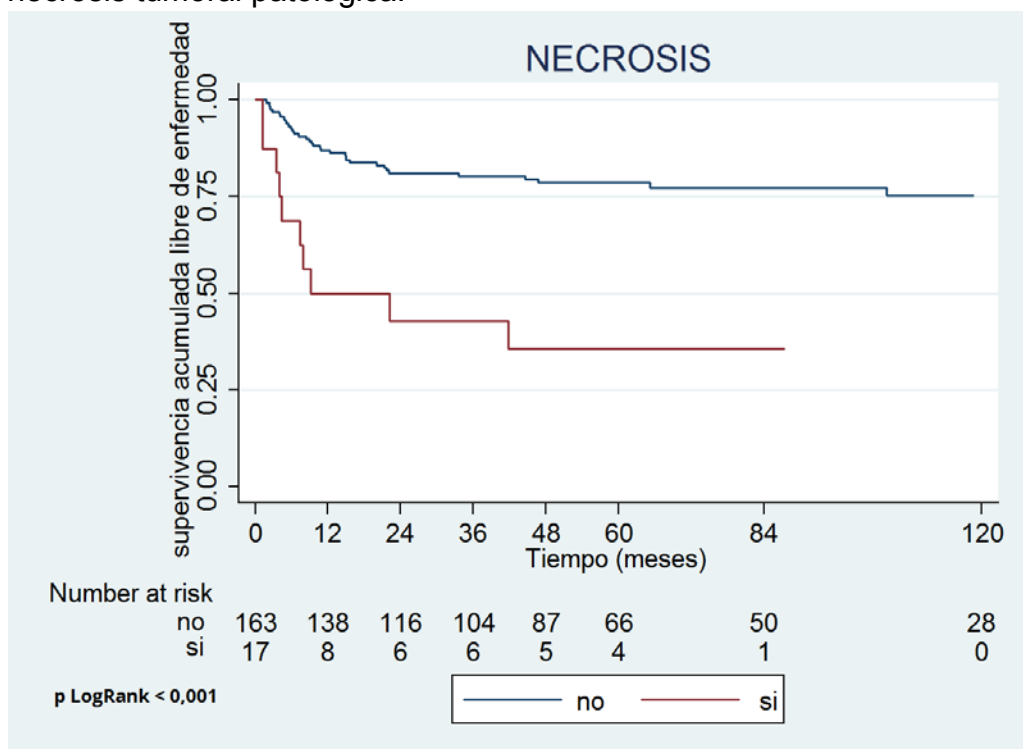
5.2.2.3. Necrosis tumoral patológica.

Cuando existía necrosis tumoral patológica el riesgo de progresión tumoral era mayor, siendo la diferencia estadísticamente significativa (Tabla 137 y Figura 51).

Tabla 137. Asociación de la necrosis tumoral patológica con la SLE.

NECROSIS	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	4,30	0,000

Figura 51. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la necrosis tumoral patológica.



5.2.2.4. Multifocalidad.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLE respecto a la multifocalidad (Tabla 138).

Tabla 138. Asociación de la multifocalidad con la SLE.

MULTIFOCALIDAD	HR (IC 95%)	p
Unifocal	1	
Multifocal	1,60 (0,74-3,43)	0,230

5.2.2.5. Localización tumoral.

No se encontraron diferencias en la SLE en función de la localización tumoral, en la pelvis renal o en el uréter (Tabla 139).

Tabla 139. Asociación de la localización tumoral (pelvis/uréter) con la SLE.

LOCALIZACION TUMORAL	HR (IC 95%)	p
Pelvis	1	
Uréter	0,73 (0,38-1,41)	0,348

Igualmente no hubo diferencias evidenciadas de manera estadística entre la localización del tumor a nivel de uréter distal frente a otras localizaciones (Tabla 140).

Tabla 140. Asociación de localización tumoral (uréter distal / otras localizaciones) con la SLE.

LOCALIZACION URETERAL	HR (IC 95%)	p
Otras localizaciones	1	
Uréter distal	1,05 (0,29-3,71)	0,946

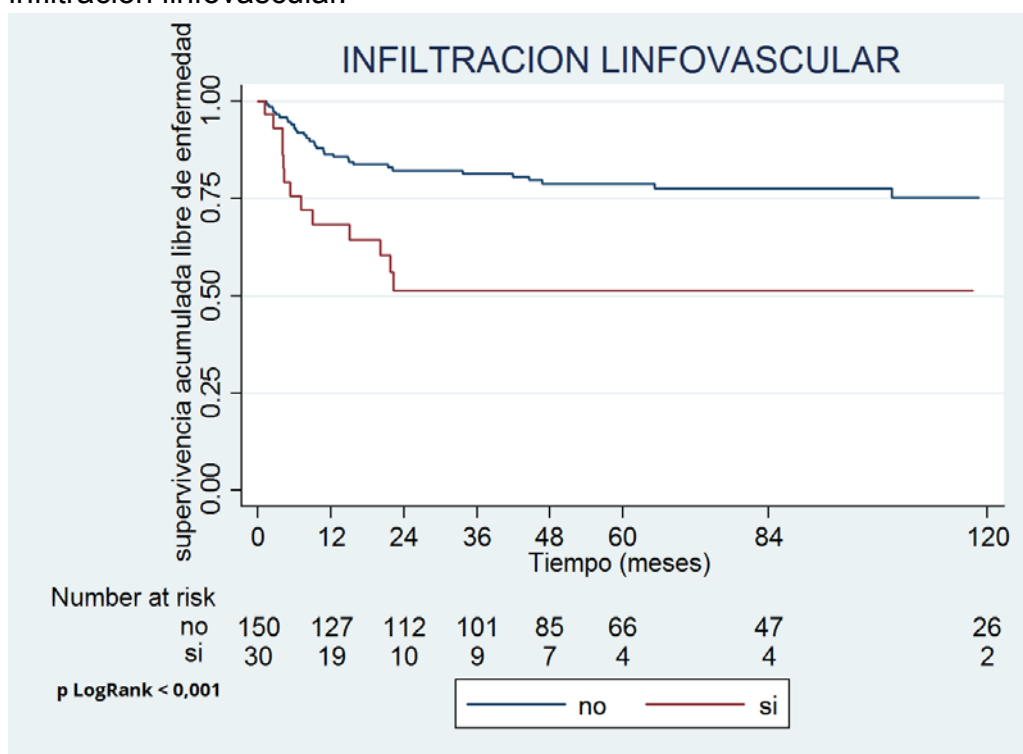
5.2.2.6. Infiltración linfovascular.

La presencia de afectación linfovascular se consideró factor de mal pronóstico en la progresión de la enfermedad de forma estadísticamente significativa (Tabla 141 y Figura 52).

Tabla 141. Asociación de la infiltración linfovascular con la SLE.

INFILTRACION LINFOVASCULAR	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	2,84 (1,48-5,43)	0,002

Figura 52. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la infiltración linfovascular.



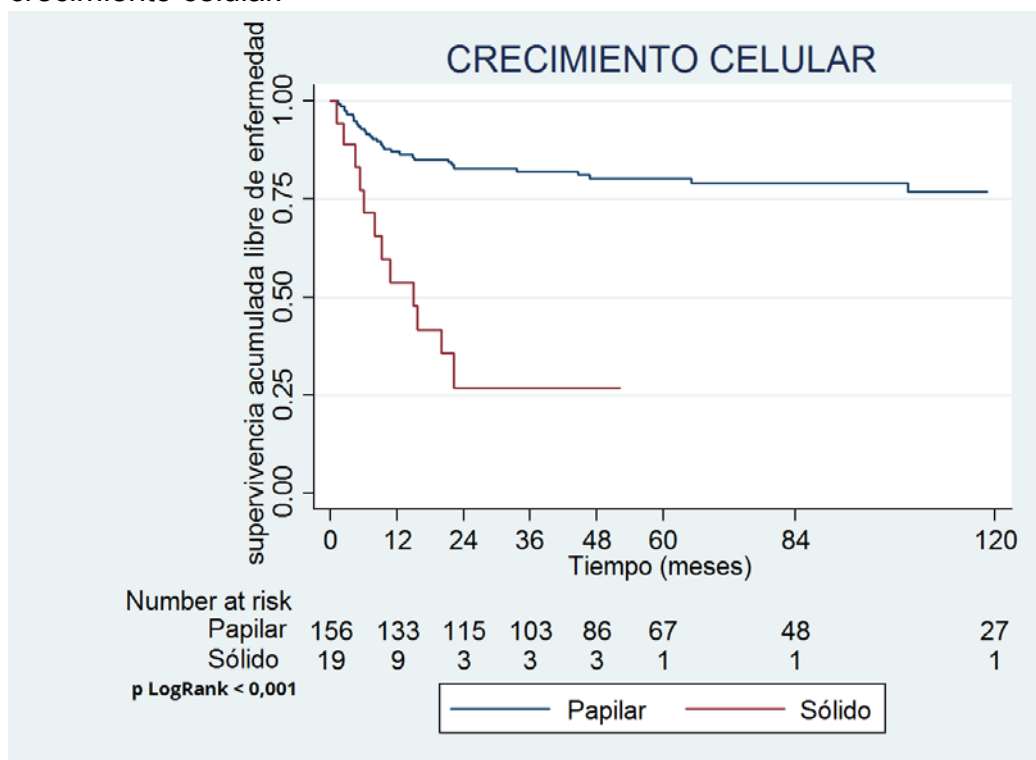
5.2.2.7. Crecimiento celular.

Los pacientes que presentaron tumores con crecimiento celular sólido tenían en torno a 5 veces mayor riesgo de progresión tumoral que aquellos con tumores de crecimiento papilar. El patrón de crecimiento sólido se asoció de forma estadísticamente significativa a peor SLE. (Tabla 142 y Figura 53).

Tabla 142. Asociación del crecimiento celular con la SLE.

CRECIMIENTO CELULAR	HR (IC 95%)	p
Papilar	1	
Sólido	5,26 (2,67-10,36)	0,000

Figura 53. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del crecimiento celular.



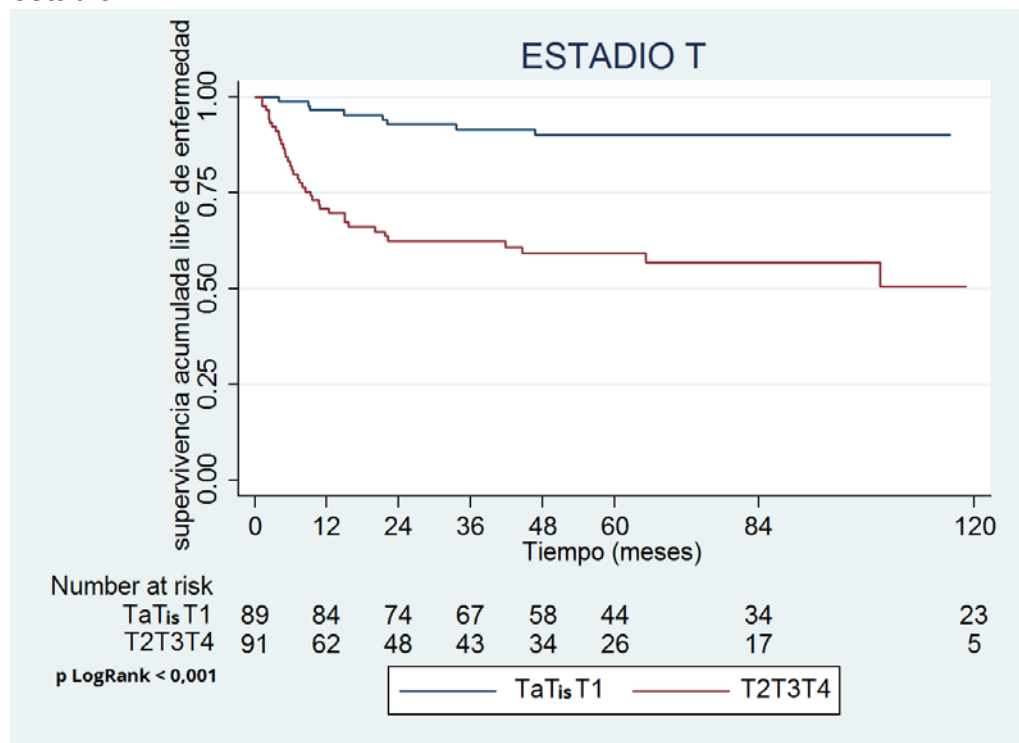
5.2.2.8. TNM.

En cuanto al estadio T, si lo agrupamos como Ta-Tis-T1 frente a T2-T3-T4, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la SLE, observando mayor riesgo de progresión en los tumores T2 o superiores (Tabla 143 y Figura 54).

Tabla 143. Asociación del estadio T con la SLE.

ESTADIO T	HR (IC 95%)	p
Ta-Tis-T1	1	
T2-T3-T4	6,03 (2,80-11,30)	0,000

Figura 54. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del estadio T.

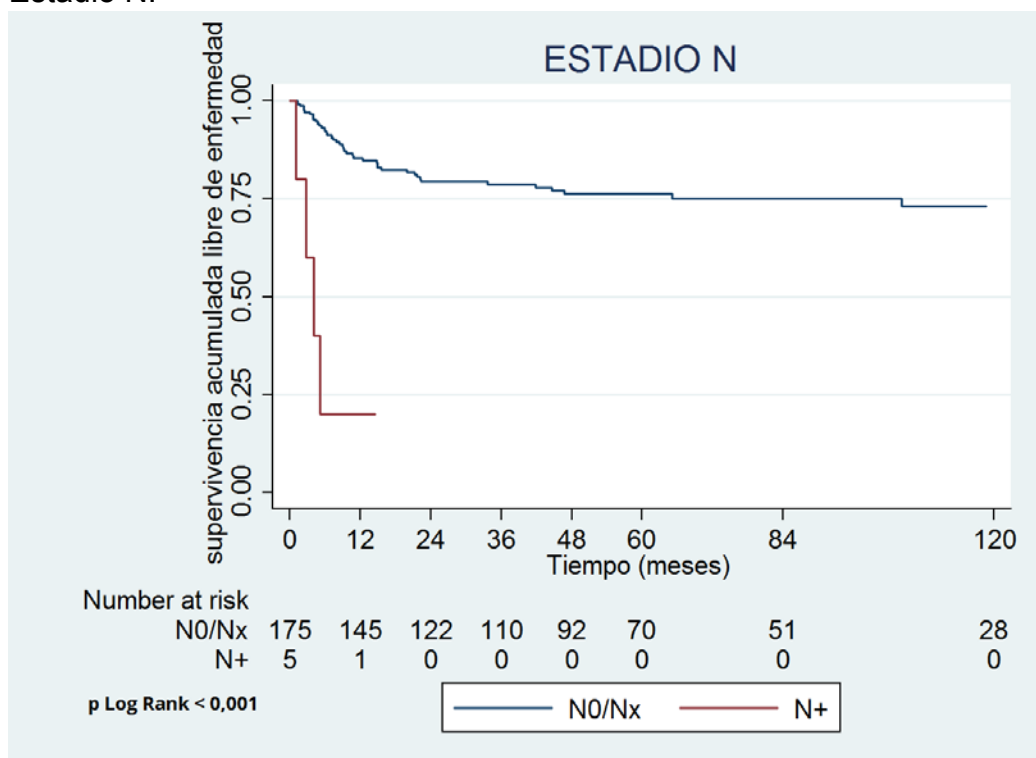


La existencia de afectación ganglionar (N positivo) se asoció a la SLE significativamente. La probabilidad de progresión de la enfermedad era 12 veces más en los pacientes N+ que en los tumores sin afectación ganglionar (Tabla 144 y Figura 55).

Tabla 144. Asociación del Estadio N con la SLE.

Estadio N	HR (IC 95%)	p
Negativo	1	
Positivo	12,41(4,25-36,27)	0,000

Figura 55. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del Estadio N.



5.2.2.9. Cis concomitante.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas de los pacientes que presentaron cis asociado en la SLE (Tabla 145).

Tabla 145. Asociación de cis con la SLE.

CIS CONCOMITANTE	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,07 (0,45-2,54)	0,872

5.2.2.10. Márgenes quirúrgicos.

La afectación de los márgenes por tumor no pudo considerarse como factor pronóstico de la SLE en nuestra serie (Tabla 146).

Tabla 146. Asociación de los márgenes quirúrgicos con la SLE.

MARGENES QX	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	0,65 (0,09-4,73)	0,672

5.2.2.11. Diferenciación epidermoide.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLE entre los pacientes con presencia de diferenciación escamosa y los que no la tuvieron (Tabla 147).

Tabla 147. Asociación de la diferenciación epidermoide con la SLE.

EPIDERMOIDE	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	2,60 (0,81-8,41)	0,110

5.3. VARIABLES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO.

5.3.1. DEMORA QUIRÚRGICA MAYOR DE 90 DÍAS.

Los pacientes con retraso quirúrgico mayor de 90 días, presentaron similar riesgo de progresión de la enfermedad que aquellos intervenidos en los primeros 90 días (Tabla 148).

Tabla 148. Asociación de la demora quirúrgica > 90 días con la SLE.

DEMORA CIRUGÍA>90 DÍAS	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,24 (0,60-2,59)	0,561

5.3.2. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.

Comparando los pacientes sometidos a cirugías radicales frente a las cirugías conservadoras, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la SLE (Tabla 149).

Tabla 149. Asociación de las técnicas quirúrgicas con la SLE.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS	HR (IC 95%)	p
Cirugía conservadora	1	
Cirugía radical	0,70 (0,31-1,58)	0,395

Los pacientes sometidos a linfadenectomía presentaban un riesgo de progresión tumoral similar a los que no se realizaba, sin asociación estadística significativa (Tabla 150).

Tabla 150. Asociación de linfadenectomía con la SLE.

LINFADENECTOMIA	HR (IC 95%)	p
No	1	
Sí	1,87 (0,98-3,56)	0,058

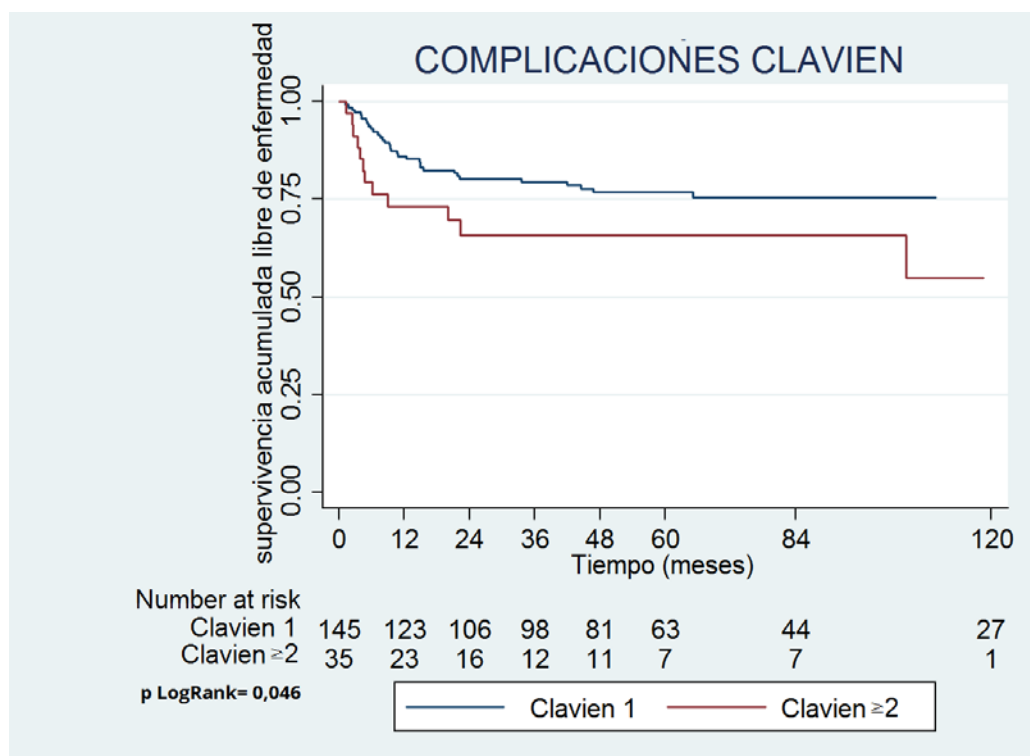
5.3.3. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.

El índice de complicaciones Clavien ≥ 2 se consideró factor pronóstico en la SLE de los TTUS con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 151 y Figura 46).

Tabla 151. Asociación de las complicaciones Clavien con la SLE.

CLAVIEN	HR (IC 95%)	p
1- No complicaciones	1	
Clavien ≥ 2	1,94 (1,00-3,76)	0,050

Figura 56. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de las complicaciones Clavien.



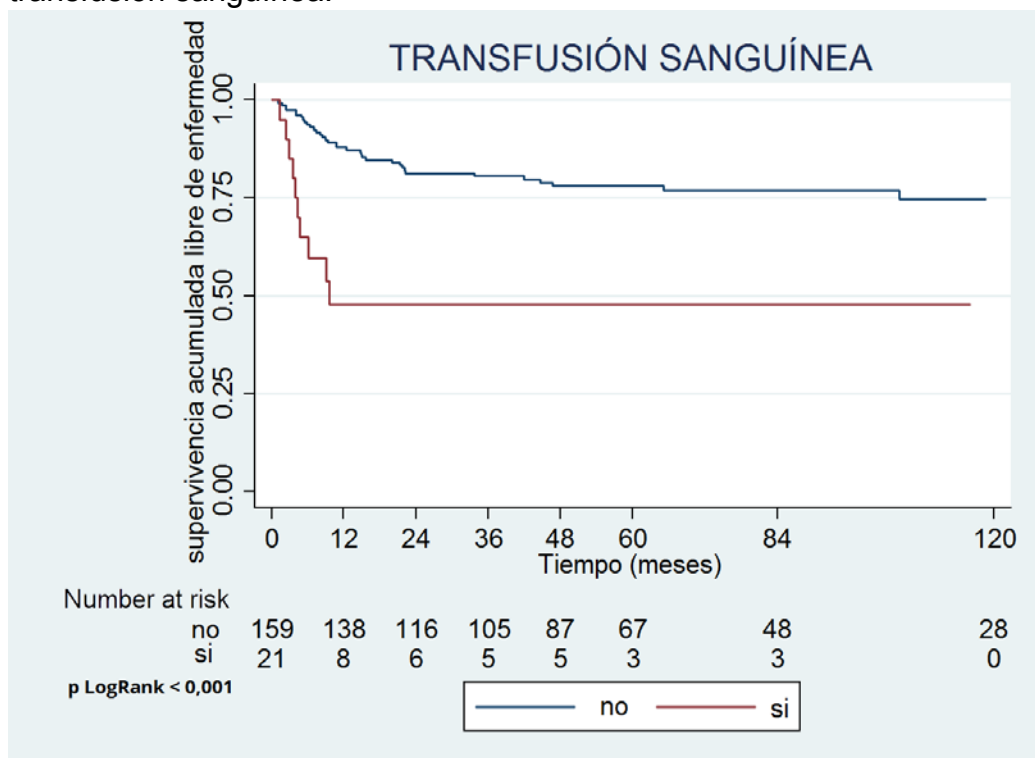
5.3.4. TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA.

Los pacientes que en el postoperatorio inmediato precisaron transfusión sanguínea tuvieron peor SLE de forma estadísticamente significativa (Tabla 152 y Figura 57).

Tabla 152. Asociación de la transfusión sanguínea con la SLE.

TRANSFUSION SANGRE	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	3,82 (1,88-7,77)	0,000

Figura 57. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función de la transfusión sanguínea.



5.4. VARIABLES ASOCIADAS AL SEGUIMIENTO Y PROGRESIÓN TUMORAL.

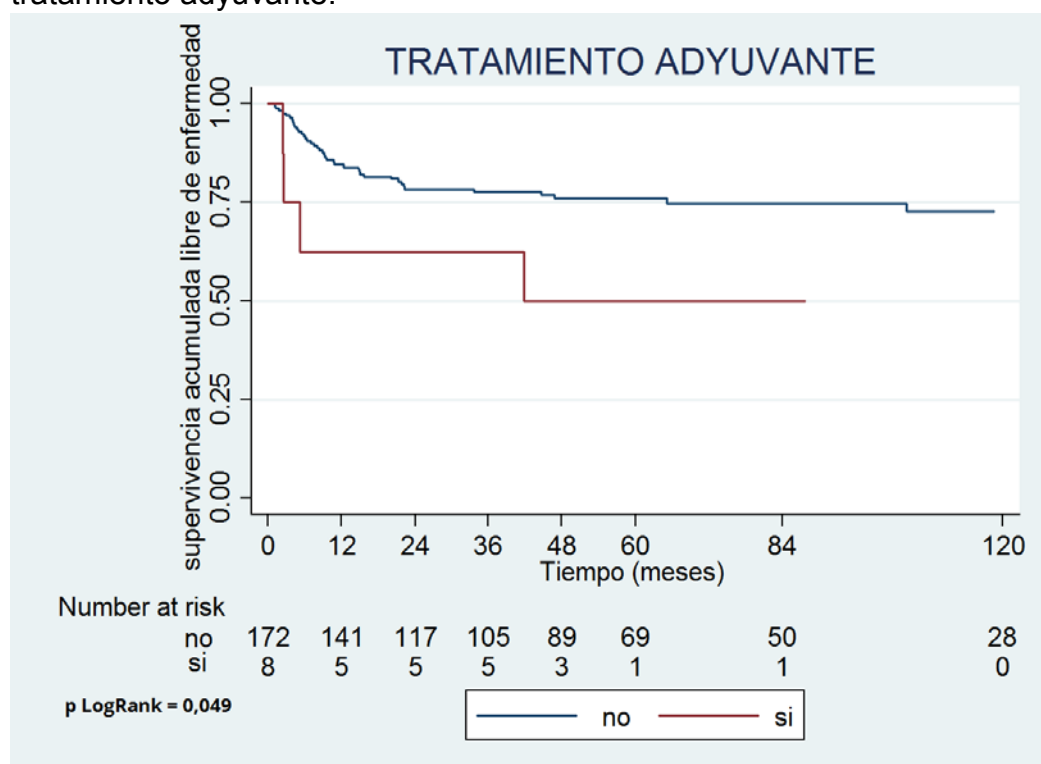
5.4.1. QUIMIOTERAPIA / RADIOTERAPIA ADYUVANTE.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sometidos a tratamiento adyuvante y los que no en la SLE. Sin embargo, los pacientes sometidos a terapia adyuvante presentan un riesgo 2,66 veces mayor de progresión en su enfermedad que los pacientes que no la recibieron (Tabla 153 y Figura 58).

Tabla 153. Asociación del tratamiento adyuvante con la SLE.

QT/RT ADYUVANTE	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	2,66(0,95-7,45)	0,062

Figura 58. Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del tratamiento adyuvante.



5.4.2. RECIDIVA VESICAL DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Los pacientes que presentaron una recidiva vesical durante el seguimiento, no tenían mayor riesgo de progresión de la enfermedad de forma estadísticamente significativa (Tabla 154).

Tabla 154. Asociación de la recidiva vesical durante el seguimiento con la SLE.

RECIDIVA VESICAL	HR (IC 95%)	p
NO	1	
SI	0,70 (0,38-1,28)	0,243

6. DESARROLLO MODELOS PREDICTIVOS.

6.1. MODELO PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.

La creación del modelo predictivo de supervivencia global se realizó teniendo en cuenta el número máximo de variables a introducir en el nomograma según el número de eventos ocurridos (79), que fue de 7. En el momento de decidir las variables a incluir en el modelo máximo, consideramos principalmente los datos de la literatura, posible implicación pronóstica y su papel en el análisis univariante. En nuestro caso, todas las variables seleccionadas fueron estadísticamente significativas en el análisis univariado (Tabla 155). Se comprobó además que cumplían la asunción del riesgo de proporcionalidad, evaluada mediante la prueba de Schoenfeld.

Tabla 155. Posibles variables a incluir en el nomograma de SG.

VARIABLES
Edad ≤ 65 años / > 65 años
ECOG 0 / ≥ 1
Tamaño tumoral patológico ≤ 3 cm / > 3 cm
Grado tumoral citológico Bajo / alto
Necrosis tumoral No / sí
Infiltración vascular No / sí
Crecimiento celular Papilar / sólido
Estadio T patológico Ta Tis T1 / T2 T3 T4)
Transfusión sanguínea No / sí

Se realizó el análisis multivariado de Cox o de riesgos proporcionales en las variables previamente descritas. Inicialmente se incluyen todas las variables y se van eliminando una a una aquellas que no eran estadísticamente significativas para la supervivencia global mediante la estrategia *backward* (que permite incluir todas las variables al inicio) (Tabla 156).

Tabla 156. Análisis multivariado de supervivencia global.

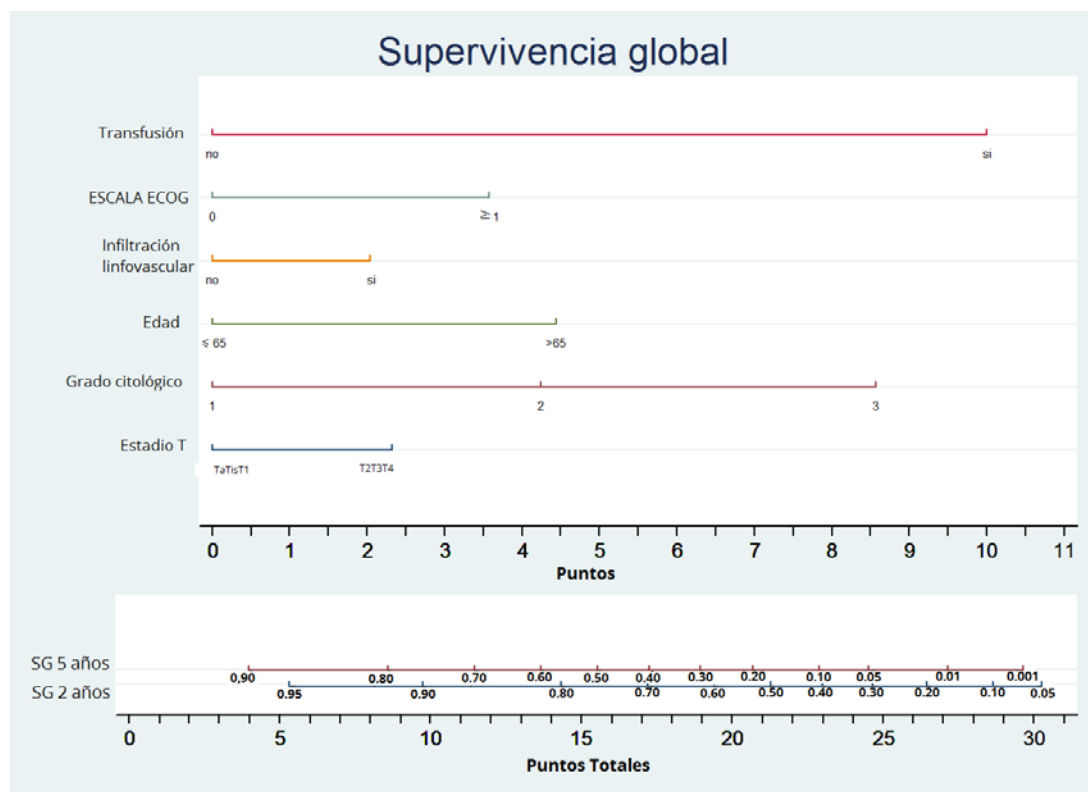
VARIABLE	HR	PVALOR	INTERVALO DE CONFIANZA	
			INFERIOR	SUPERIOR
Edad (≤ 65 años / > 65 años)	2,44	0,012	1,21	4,90
Infiltración linfovascular (no/sí)	2,38	0,005	1,30	4,37
Escala ECOG (0/ ≥ 1)	2,56	0,002	1,42	4,60
Transfusión (no/sí)	4,29	0,000	2,11	8,72

Se obtuvo el modelo final sobre un total de 180 pacientes, teniendo en todos ellos la información completa de las variables incluidas.

Con los coeficientes del modelo final se construyó el modelo predictivo, representado en forma de nomograma para predecir la supervivencia global a los 2 y 5 años de la cirugía, en aquellos pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa.

Para determinar el nomograma definitivo se incluyen las variables estadio pT y el grado citológico por su relevancia clínica en la literatura, a pesar de no ser estadísticamente significativas en el análisis multivariado (Figura 59).

Figura 59. Nomograma final para predecir supervivencia global.



6.1.1. Valoración de la predicción del modelo de supervivencia global.

✓ Calibración.

Para analizar la calibración del modelo creado con el grado citológico; se crea un índice pronóstico (IP) a partir del modelo para después dividir la muestra en 3 grupos pronóstico siendo 1,2 y 3.

Realizamos a continuación el estudio comparativo entre la función de supervivencia global real observada en la cohorte (Figura 60), calculada mediante Kaplan-Meier, y la función de supervivencia global (Figura 61), estimada por nuestro modelo, a los cinco y diez años. Mediante esta técnica de calibración gráfica, observamos que el modelo posee validez interna.

Figura 60. Curva de supervivencia global real a 5 y 10 años.

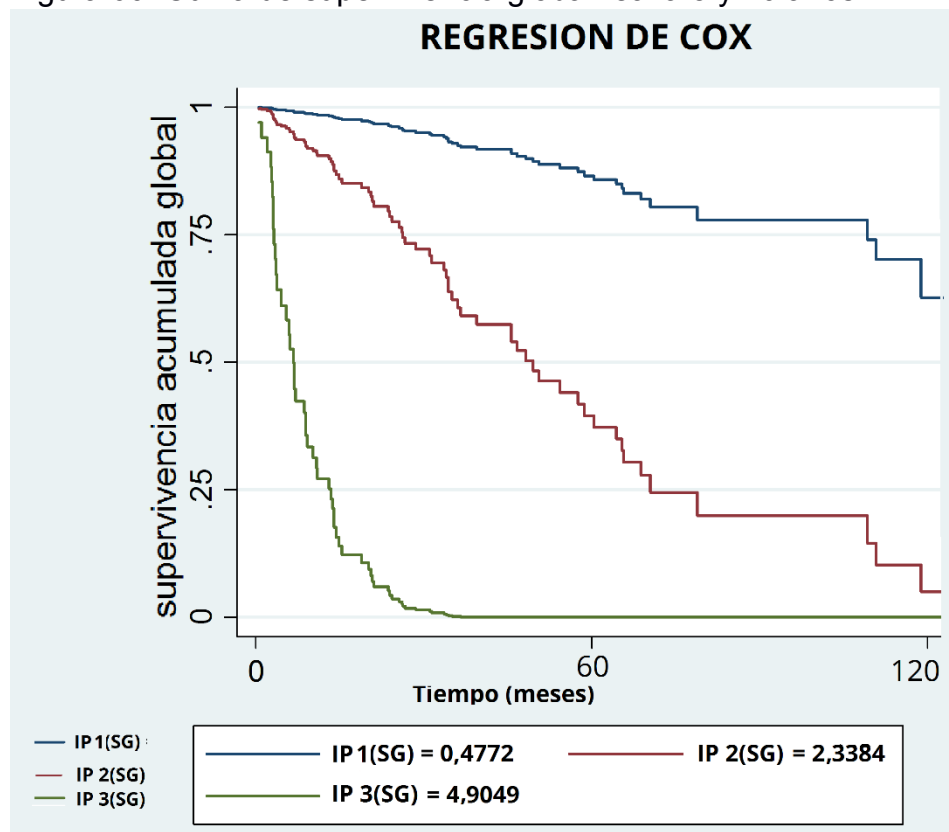
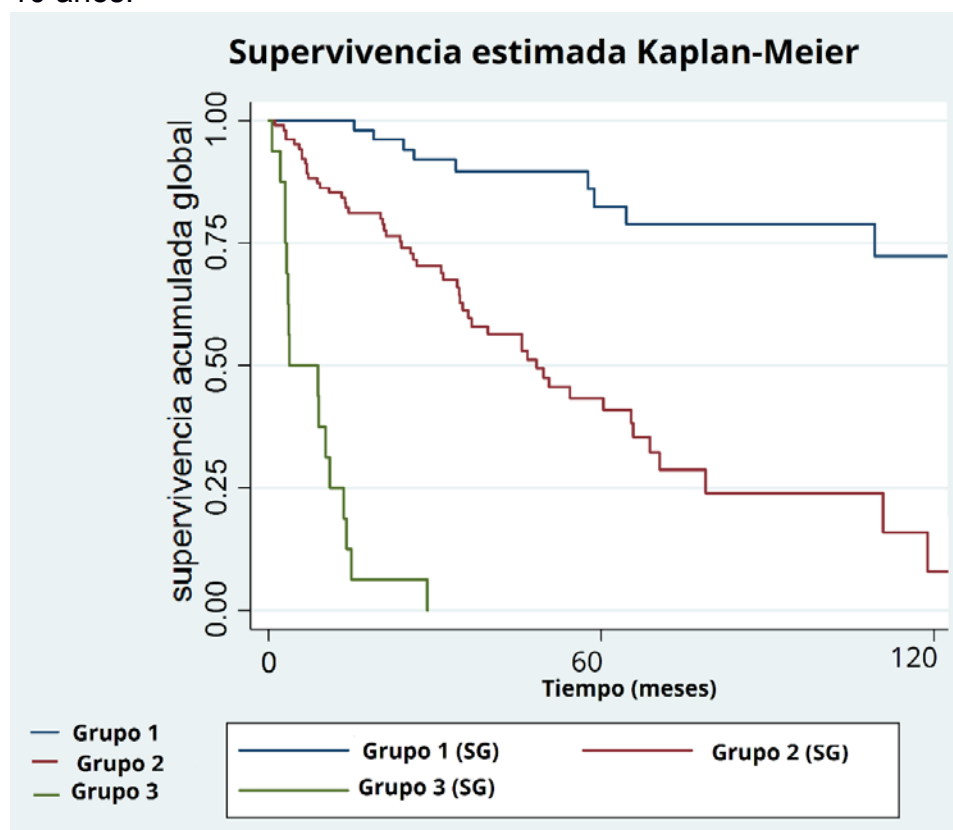


Figura 61. Curva de supervivencia global creada por el modelo a 5 y 10 años.



✓ Discriminación.

La capacidad de discriminación se valoró mediante el índice de concordancia de Harrell; equivalente en modelos de Cox al área bajo la curva ROC de los modelos de regresión logística (Tabla 157).

Tabla 157. Índice de concordancia de Harrell del modelo predictivo de SG.

Índice de Concordancia de Harrell	0,851
--	--------------

6.2. MODELO PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA CANCER ESPECÍFICA.

Para obtener el modelo predictivo de supervivencia cáncer específica se incluyeron el número máximo de variables que podría introducirse dentro del modelo según el número de eventos observados durante el periodo de seguimiento (46) siguiendo dos criterios: factores que fueron significativos estadísticamente en la parte bivalente o factores significativos clínicamente. De esta forma, cuatro de las variables consideradas en el análisis fueron seleccionados por la amplia literatura refiriéndolas como posibles factores predictores y por su importancia clínica.

Todas las variables seleccionadas cumplieron la asunción del riesgo de proporcionalidad y fueron estadísticamente significativas en el análisis univariado (Tabla 158).

Tabla 158. Posibles variables a incluir en el nomograma de SCE.

VARIABLES
Edad ≤ 65 años / > 65 años
Tamaño tumoral patológico ≤ 3 cm / > 3 cm
Grado tumoral citológico Bajo / alto
Necrosis tumoral No / sí
Multifocalidad Unifocal / multifocal

Infiltración vascular No / sí
Crecimiento celular Papilar / sólido
Estadio T patológico Ta Tis T1 / T2 T3 T4)
Transfusión sanguínea No / sí

Hay que tener en cuenta que se decide eliminar las variables no significativas para evitar problemas de modelización (sesgos en las estimaciones). Esta estrategia utilizada nos permite comenzar con un modelo saturado (incluyendo todas las variables) y vamos eliminando una a una, las variables que no son significativas, recalculando todos los coeficientes y contrastes en cada uno de los pasos (estrategia *backward* o hacia atrás).

Se determinó el modelo final; sobre una muestra de 180 pacientes, donde las variables fueron aceptadas como factores pronósticos independientes de SCE (Tabla 159).

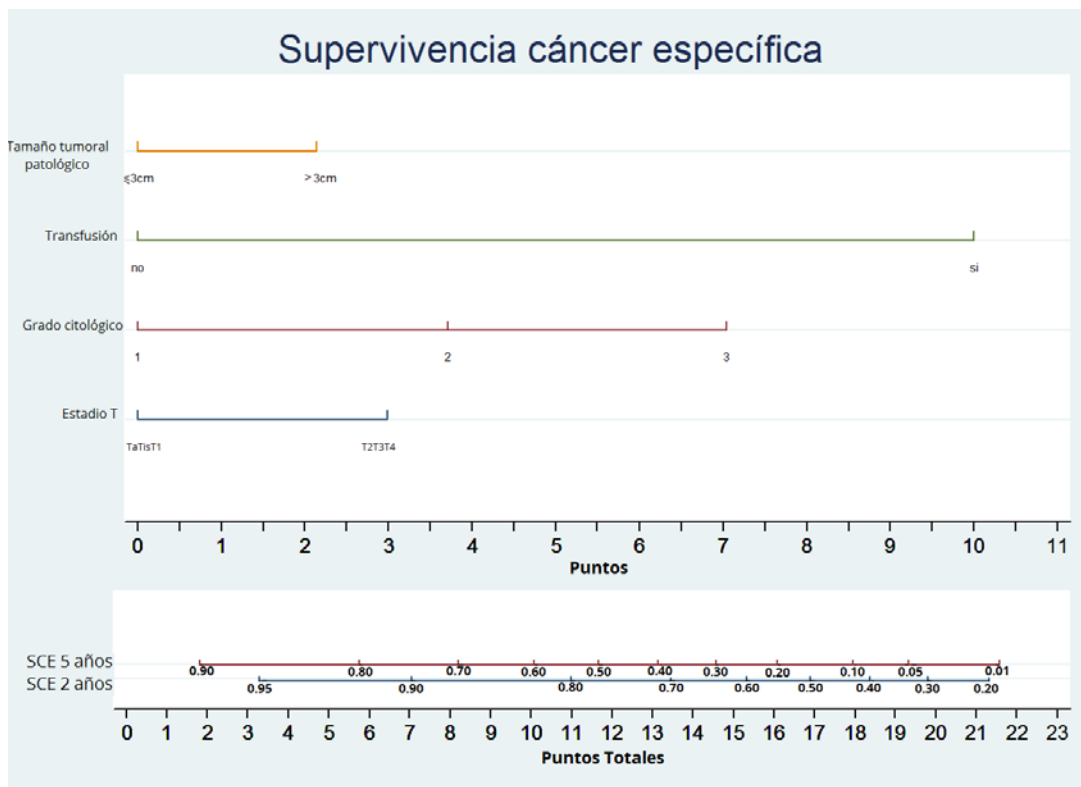
Tabla 159. Análisis multivariante de supervivencia cáncer específica.

VARIABLE	HR	PVALOR	INTERVALO DE CONFIANZA	
			INFERIOR	SUPERIOR
Estadio pT (Ta Tis T1 / T2 T3 T4)	7,72	0,000	2,47	24,15
Transfusión (no /sí)	11,07	0,000	3,67	33,37
Tamaño tumoral patológico (≤ 3 cm / > 3 cm)	6,78	0,000	2,40	19,10

Con los coeficientes del modelo final se desarrolló el modelo predictivo, en forma de nomograma, para predecir la supervivencia cáncer específica a los 2 y 5 años, en los pacientes con tumores de urotelio superior sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa.

Al igual que en la supervivencia global, el grado citológico no fue estadísticamente significativo para el análisis multivariado, pero debido a la evidencia en la literatura, se decide incluirlo para el nomograma final de SCE (Figura 62).

Figura 62. Nomograma predictivo de la SCE.



6.2.1. Valoración de la predicción del modelo de supervivencia cáncer específica.

✓ Calibración.

Se crea un índice pronóstico (IP) a partir del modelo y se divide la muestra en grupos de riesgo aplicando al IP puntos de corte a los pacientes con evento. Se dividen en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto; 1, 2 y 3 respectivamente.

Se realizó estudio comparativo entre la función de supervivencia cáncer específica real, calculada mediante Kaplan-Meier (Figura 63), y la función de supervivencia cáncer específica (Figura 64), calculada por nuestro modelo, a los dos y cinco años. Se comparan ambas curvas para los valores IP en los grupos. Según lo observado a continuación, podemos concluir que el modelo tiene validez interna.

Figura 63. Curva de supervivencia cáncer específica real a 5 y 10 años.

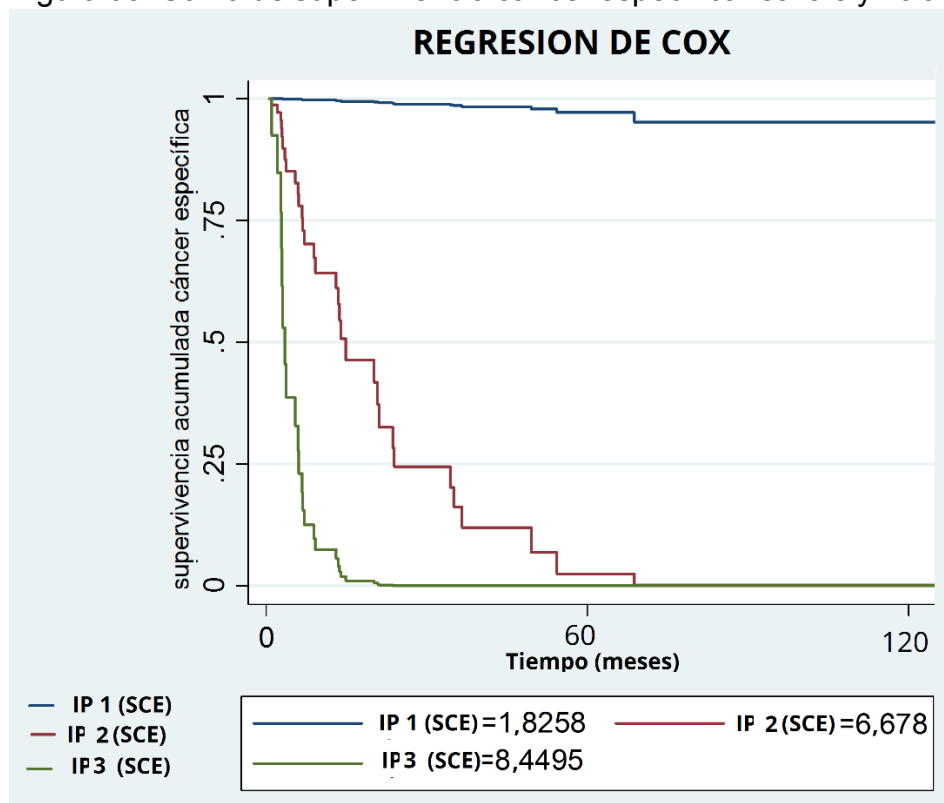
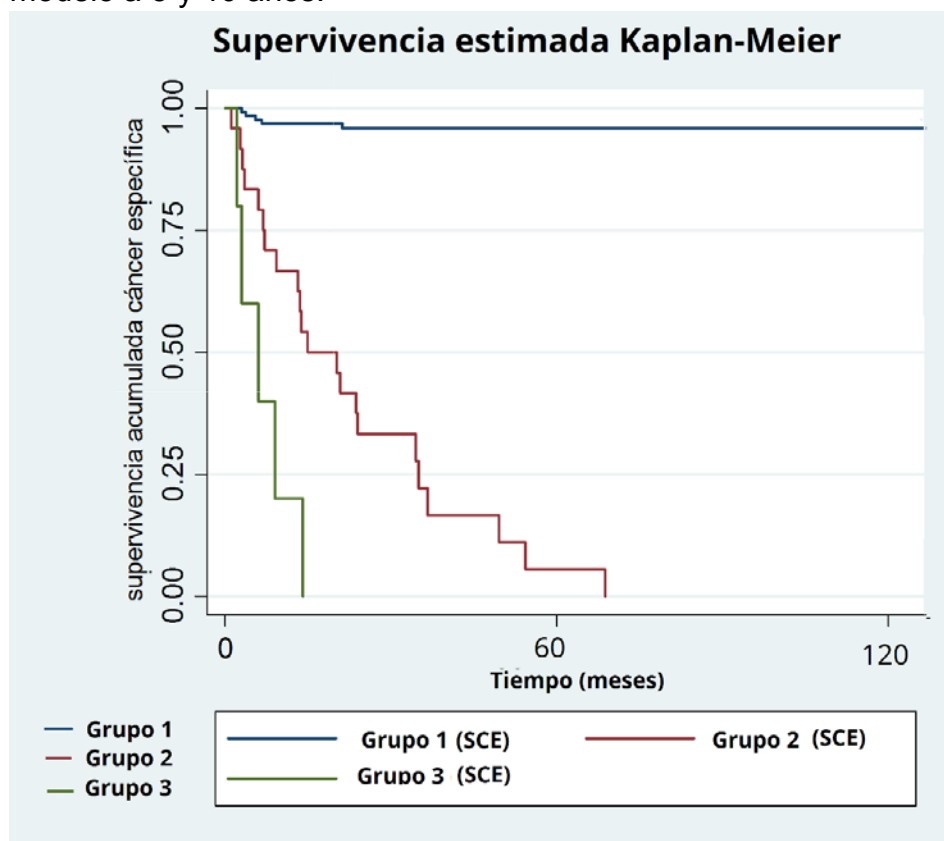


Figura 64. Curva de supervivencia cáncer específica creada por el modelo a 5 y 10 años.



✓ Discriminación.

La capacidad de discriminación también se realizó mediante el índice de concordancia de Harrell (Tabla 160).

Tabla 160. Índice de concordancia de Harrell del modelo predictivo de SCE.

Índice de Concordancia de Harrell	0,930
--	--------------

6.3. MODELO PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

Como se describe en los modelos de SG y SCE, el modelo predictivo de la supervivencia libre de enfermedad, se desarrolló igualmente se desarrolló teniendo en cuenta el número máximo de variables que se podían incluir, que eran 4, en función del número de progresiones de nuestra serie (45). La selección de las variables se hizo por su valor pronóstico en los estudios previos, factores estadísticos en el análisis univariante, relevancia clínica y posible papel en la predicción. Asimismo, se comprobó que las variables cumplieran la asunción del riesgo de proporcionalidad, evaluada mediante la prueba de Schoenfeld. Todas las variables eran factores pronósticos estadísticamente significativos en el análisis univariado (Tabla 161).

Tabla 161. Posibles variables a incluir en el nomograma de SLE.

VARIABLES
Citología orina Negativa / sospechosa-positiva
Tamaño tumoral patológico ≤ 3 cm / > 3 cm
Grado tumoral citológico bajo / alto
Necrosis tumoral No / sí
Infiltración vascular No / sí
Crecimiento celular Papilar / sólido

Estadio T patológico Ta Tis T1 / T2 T3 T4)
Transfusión sanguínea No / sí

Se realizó nuevamente el análisis multivariado de Cox incluyendo inicialmente todas las variables descritas anteriormente y, eliminando una a una las variables que no eran estadísticamente significativas mediante una estrategia “hacia atrás” (Tabla 162).

Tabla 162. Análisis multivariante de supervivencia libre de enfermedad.

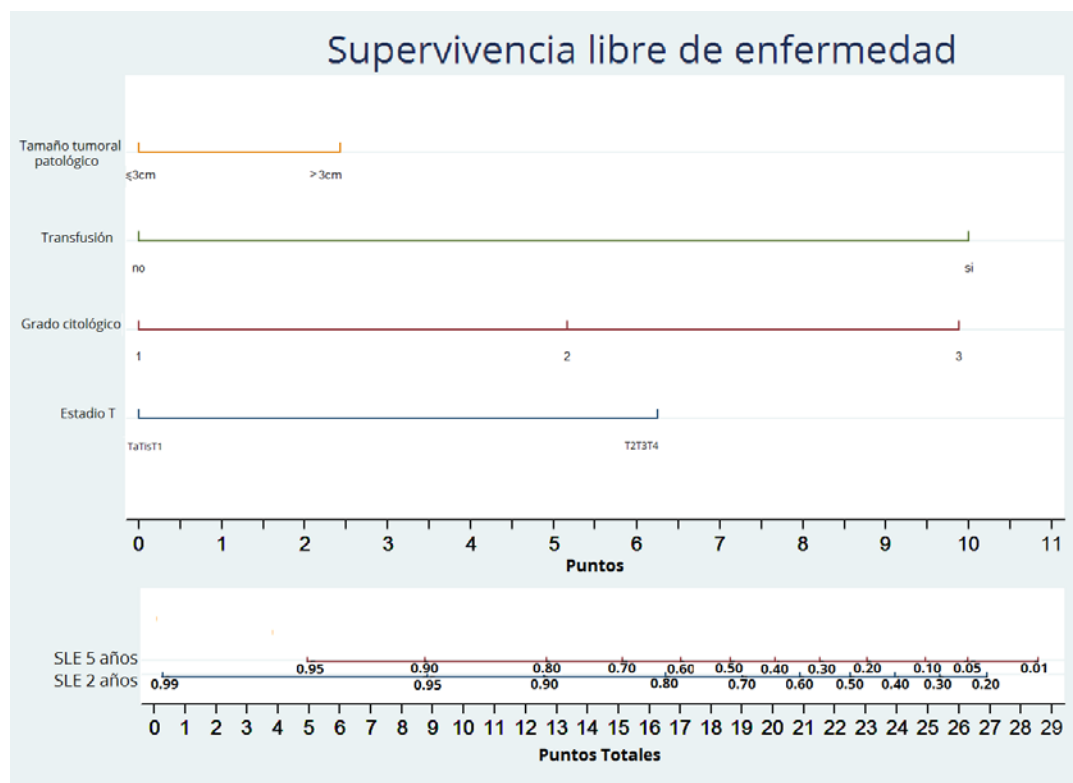
VARIABLE	HR	PVALOR	INTERVALO DE CONFIANZA	
			INFERIOR	SUPERIOR
Estadio pT (Ta Tis T1 / T2 T3 T4)	4,88	0,001	1,89	12,61
Transfusión (no /sí)	6,09	0,000	2,38	15,57
Tamaño tumoral patológico (≤ 3 cm / > 3 cm)	4,24	0,001	1,84	9,77

Nuestro modelo se elaboró sobre una muestra de 180 pacientes, los cuales tenían toda la información de las variables, consideradas como factores pronósticos independientes de progresión y que formaban parte del modelo.

Al igual que en los modelos anteriores, con los coeficientes del modelo final se desarrolló el modelo predictivo, representado en forma de nomograma, para predecir la supervivencia libre de progresión a los 2 y 5 años, en los pacientes con TTUS que habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa.

Respecto al grado citológico, a pesar de no resultar como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante; se decide realizar su inclusión en el nomograma final como previamente se hizo en la SG y SCE (Figura 65).

Figura 65. Nomograma predictivo de SLE.



6.3.1. Valoración de la predicción del modelo de supervivencia libre de enfermedad.

✓ Calibración.

La calibración se realizó nuevamente mediante la creación de un índice pronóstico (IP) a partir del modelo para después dividir la muestra en 3 grupos pronóstico siendo 1,2 y 3.

A continuación se realiza un estudio comparativo entre la función de supervivencia libre de enfermedad real (Figura 66), calculada mediante Kaplan-Meier, y la función de supervivencia libre de enfermedad, calculada por nuestro modelo creado con el grado citológico (Figura 67), a los cinco y diez años.

Tras realizar la calibración, podemos comprobar que el modelo creado tiene validez interna.

Figura 66. Curva de supervivencia libre de enfermedad real a 5 y 10 años.

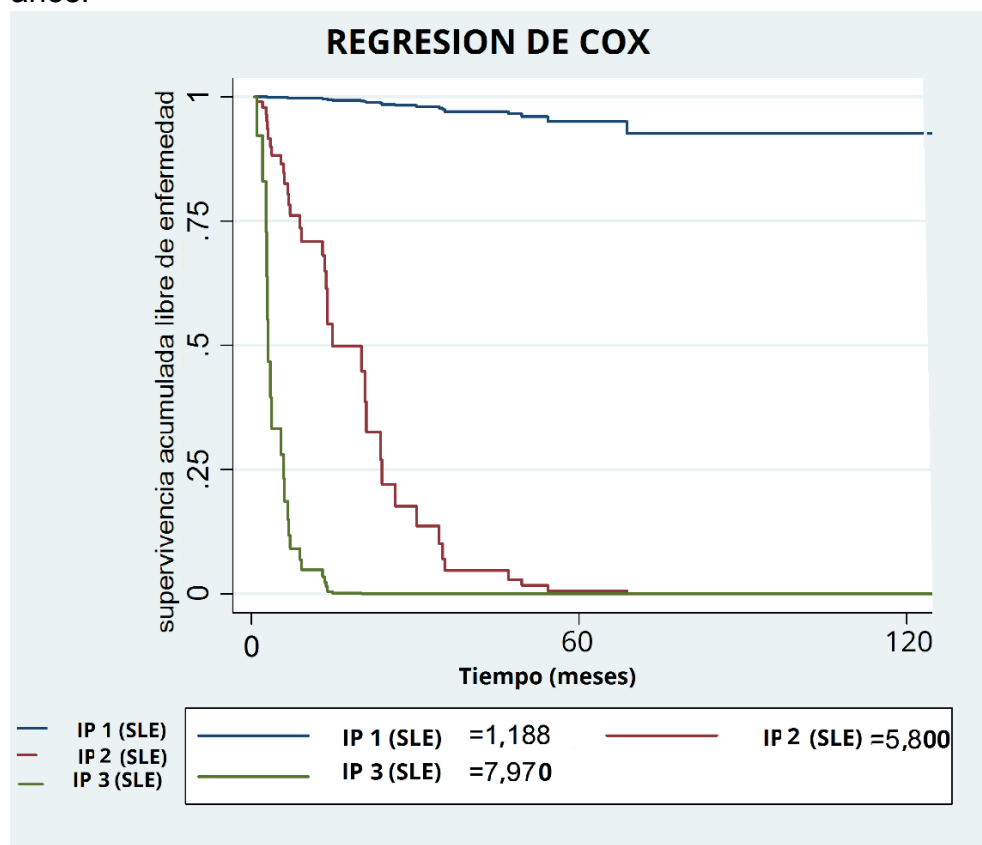
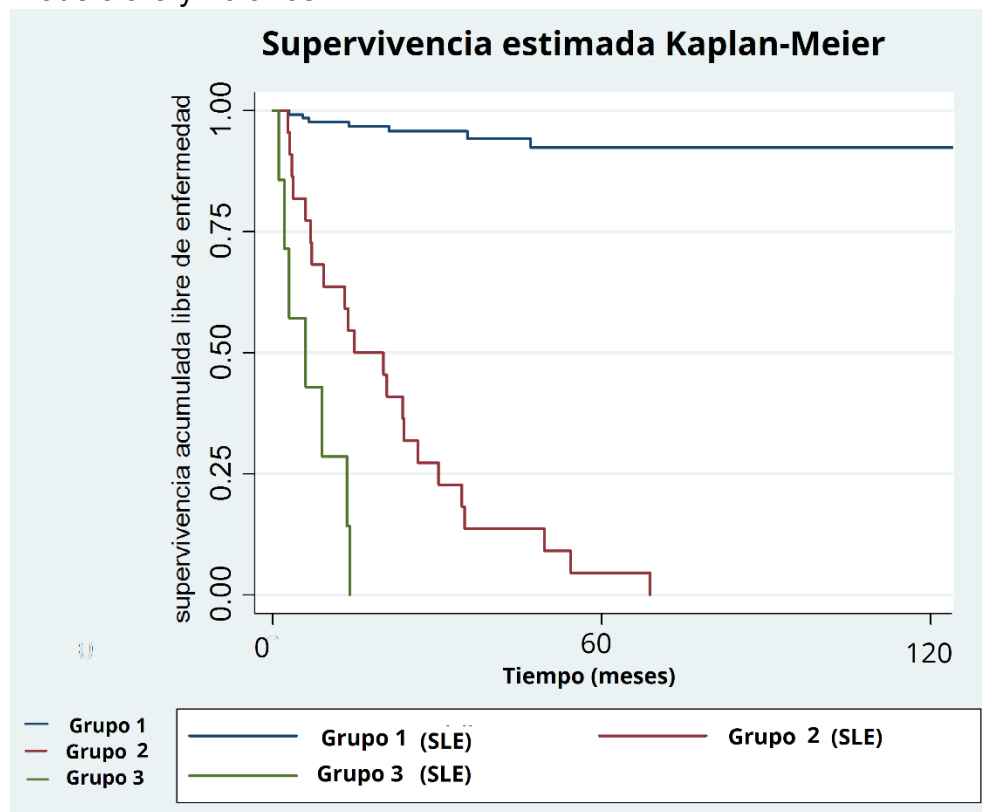


Figura. Curva de supervivencia libre de enfermedad creada por el modelo a 5 y 10 años.



✓ Discriminación.

La capacidad de discriminación se realizó mediante el índice de concordancia de Harrell (Tabla 163).

Tabla 163. Índice de concordancia de Harrell del modelo predictivo de supervivencia libre de enfermedad.

Índice de Concordancia de Harrell	0,936
--	--------------

7. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE MODELOS PREVIOS.

Para realizar este estudio se tuvieron en cuenta los criterios de exclusión de los nomogramas predictivos previamente publicados en la literatura. Seleccionamos los dos nomogramas postoperatorios más relevantes incluidos en las guías clínicas europeas de la EAU (modelo de Yates y modelo de Cha), para aplicar nuestra muestra a dichos nomogramas.

7.1. MODELO DE YATES.

El modelo de Yates de 2012 se creó para predecir supervivencia cáncer específica a los 3 y 5 años tras nefroureterectomía con rodete vesical por TTUS (Tabla 164). Realiza un estudio multicéntrico de 667 pacientes de 21 centros franceses. Se incluyeron en el nomograma las variables: estadio pT, edad, grado citológico, estadio pN y localización tumoral.

Tabla 164. Modelo predictivo propuesto por Yates en 2012.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Variables del modelo
NFU con rodete vesical.	Muerte en los primeros 30 días tras cirugía Metástasis	Edad Estadio pT Grado tumoral citológico Estadio pN Localización tumoral

En este modelo se realizó el índice de concordancia de Harrell para evaluar la capacidad predictiva (Tabla 165).

Tabla 165. Índice de concordancia de Harrell del modelo de Yates de 2012.

Índice de concordancia de Harrell	0,780
--	--------------

Para aplicar el nomograma a nuestra muestra, se obtuvo la puntuación de cada una de las variables estudiadas en los 180 pacientes. Se compararon los resultados obtenidos en nuestra muestra (observados) con los obtenidos por Yates en la supervivencia cáncer específica a los 5 años. Su aplicabilidad se evaluó mediante el índice de concordancia de Harrell siendo ligeramente inferior al obtenido por Yates (Tabla 166).

Tabla 166. Índice de concordancia de Harrell del modelo de Yates de 2012 en una muestra con distintos criterios de inclusión y exclusión.

Índice de concordancia de Harrell	0,711
--	--------------

7.2. MODELO DE CHA.

El modelo creado por Cha en 2012 predice las probabilidades individuales de SCE y SLE a los 2 y 5 años tras nefroureterectomía por TTUS. Estudia 2244 pacientes de 23 centros americanos, japoneses y europeos (entre ellos un hospital español, el H. Universitario Puerta de Hierro) con los criterios descritos a continuación (tabla). Las variables del modelo final fueron edad, estadio pT, estadio pN, grado tumoral, infiltración linfovascular, arquitectural tumoral y cis concomitante. Divide su cohorte en 2 grupos: uno de 1273 pacientes de 12 centros, para el desarrollo de los modelos pronósticos, y otro de 971 pacientes de 11 centros, para realizar la validación externa (Tabla 167, 168 y 169).

Tabla 167. Modelo predictivo propuesto por Cha en 2012.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Variables del modelo
NFU con rodete vesical	Antecedente tumor vesical infiltrante Terapia adyuvante o neoadyuvante	Edad Estadio pT Grado tumoral citológico Infiltración linfovascular

		Estadio pN Arquitectura tumoral Cis concomitante
--	--	--

Tabla 168. Índice de concordancia de Harrell del modelo de Cha de 2012 para predecir SCE.

Índice de concordancia de Harrell (de la cohorte de desarrollo de los modelos)	0,820
Índice de concordancia de Harrell (de la cohorte de validación externa)	0,815

Tabla 169. Índice de concordancia de Harrell del modelo de Cha de 2012 para predecir SLE.

Índice de concordancia de Harrell (de la cohorte de desarrollo de los modelos)	0,807
Índice de concordancia de Harrell (de la cohorte de validación externa)	0,768

Para evaluar su aplicabilidad a la muestra de 180 pacientes con los que se crearon nuestros modelos; asignamos a cada variable su correspondiente puntuación en el nomograma y se comparan los resultados observados con los predichos de Cha para la SCE y la SLE a 5 años. Se evaluó la aplicación de éstos mediante el índice de concordancia de Harrell (Tabla 170).

Tabla 170. Índice de concordancia de Harrell del modelo de Cha de 2012 en una muestra con distintos criterios de inclusión y exclusión.

Índice de concordancia de Harrell para predecir SCE	0,706
Índice de concordancia de Harrell para predecir SLE	0,808

V. DISCUSIÓN.

La evolución de los TTUS, es impredecible a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos. Es una entidad con una baja incidencia; por este motivo las series de un solo centro publicadas en la literatura constan de pocos pacientes. Las tasas de mortalidad continúan siendo elevadas y algunos pacientes, con tumores localizados sometidos a tratamiento quirúrgico, presentan progresión durante su seguimiento, a pesar de considerar dicho tratamiento como opción curativa. El TTUS, al ser poco sensible al tratamiento quimioterápico, presenta un pronóstico fatídico cuando evoluciona a enfermedad diseminada y muestra, a partir de ese momento, una disminución significativa de la supervivencia. Por tanto, se plantea la necesidad de estudiar las características que definen su pronóstico, con el fin último de crear y valorar herramientas de fácil uso, que nos ayuden a predecir su evolución. De esta forma, podremos plantear un adecuado seguimiento, proponer el uso de tratamientos adyuvantes que incluyan las nuevas terapias dirigidas, o seleccionar pacientes para que sean incluidos en ensayos clínicos, con el objetivo de obtener finalmente mejores tasas de supervivencia y menores de progresión.

Según lo expuesto en este trabajo, una vez analizados los factores pronósticos en los TTUS, se presentan tres modelos predictivos desarrollados en pacientes con TTUS tratados mediante cirugía con intención curativa; de supervivencia global, cáncer específica y libre de enfermedad, creados con variables clínicas y patológicas. A su vez, se muestra la valoración de la capacidad predictiva de dos modelos preexistentes para evaluar su aplicabilidad en nuestro medio.

Los aspectos más relevantes, contrastados con la literatura, se exponen a continuación.

1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.

1.1. Población a estudio.

Procede de dos hospitales generales. Para comprobar si era correcto emplear muestras de distintos centros, se realizó una comparación de las variables más relevantes (Tabla 7). Al realizar análisis comparativo entre las características de los pacientes de ambos centros, solo se encontraron diferencias significativas en el grado citológico. Respecto a la muestra de Ávila, se observó mayor diversidad entre patólogos, sin disponibilidad de uropatólogos pudiendo influir en la diferencias del grado citológico. Otro factor a tener en cuenta en la población abulense, es el ambiente rural, las distancias en la provincia y por tanto la posible demora en acudir a atención especializada. Sin embargo, como el resto de

variables no diferían significativamente, se consideró que se podían analizar conjuntamente.

El **periodo de inclusión** se cerró 18 meses antes de la finalización del estudio para que los pacientes intervenidos, pudieran al menos haber sido seguidos al menos 18 meses tras la cirugía, tiempo suficiente para poder desarrollar recidiva, teniendo en cuenta que el TTUS, suele recurrir durante los 2 primeros años, aunque también hay descritas recidivas tardías.

1.2. Análisis descriptivo.

Al ser un estudio descriptivo, se reestadificaron los tumores con las clasificaciones vigentes. Además supuso, que hubiera casos que no se pudieran incluir, por falta de datos a la hora de su recopilación o pérdida en el seguimiento. La mayor parte de estos casos perdidos corresponde al periodo inicial, donde la informatización de las historias clínicas era escasa, y por tanto la recopilación de la información resultaba imposible.

Otro factor para prescindir de casos se debe al diseño y al fin de este estudio. Al determinar las variables que pueden identificar el mayor riesgo de SG, SCE o SLE, en pacientes donde la cirugía se considera curativa, analizamos sólo pacientes libres de enfermedad a distancia en el momento del diagnóstico. Por ello, se han **excluido pacientes** metastásicos o de histologías distintas a la transicional, coexistiendo varios criterios en algunos de los casos. Así mismo, se excluyeron como propone Yates (159), 11 pacientes que murieron en el postoperatorio inmediato (antes de los 30 días).

Por tanto, la muestra final sobre la que se ha realizado el estudio consta de 207 casos para el análisis descriptivo, y de 180 casos para el estudio de la SG, SCE y SLE.

Los datos descriptivos muestran que la serie incluida en el estudio tiene un comportamiento, similar al aceptado por el conocimiento que se tiene de los TTUS y concordante con lo expuesto en la introducción.

Respecto a datos generales en cuanto a la **edad** son similares a otras series (162,166). El pico de incidencia situado en los 60-70 años concuerda con la mediana de muestra serie, que fue de 69 años. Se mantiene la incidencia mayor en varones, que se comunica en series previas (159,166). La HTA fue la patología más frecuente. Aproximadamente el 70 % presentaron algún síntoma, siendo incidentales solo el 28,5%. La hematuria fue el síntoma predominante (63,8%), al igual que en otras series (163).

El estado general de la muestra, valorado mediante la escala de **ECOG**, a pesar de la comorbilidad de los pacientes, fue favorable. Debe valorarse junto con otras variables, aunque aparentemente suponga un dato de mejor comportamiento (171). En cuanto a las variables radiológicas, los datos referentes a la **hidronefrosis** recogidos en el análisis descriptivo son similares a lo publicado

en la literatura (49%); sin embargo, difiere en el análisis de supervivencia al no encontrar en nuestra serie diferencias estadísticamente significativas, este dato se podría atribuir a técnicas radiológicas más antiguas en los primeros años de recogida de datos (163).

Respecto a la **citología urinaria** como técnica diagnóstica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a pesar de lo publicado en la literatura implica asociación de la citología positiva a tumores de alto grado y peor pronóstico (61). La citología vesical fue positiva sólo en el 22% de los casos mientras que otras series hablan de cifras en torno al 60%. Esto podría deberse a que la citología selectiva no se recogió sistemáticamente en todos los pacientes (solo en el 30%) obteniendo quizá mayores tasas de citologías negativas o no concluyentes. Ishioka (165) presenta citologías positivas en el 45% o 75% en el caso de Ehdaie (163). Se aprecia además en el análisis descriptivo un elevado porcentaje de tumores con alto grado siendo discordante con la citología positiva tan baja obtenida, estos datos además son más discordantes aun en la muestra obtenida del hospital de Ávila; por lo que la variabilidad patológica es muy evidente.

Analizando el **estadio T**, no hay diferencias considerables respecto a otras series publicadas obteniendo el 47,7% de los T1 o menores. A pesar de ello, una gran cantidad de pacientes fueron T1 de alto grado, encontrando bajo grado citológico en el 18% aunque las series publicadas son inferiores a este porcentaje (157,158). El estadio N tuvo porcentajes similares a lo publicado siendo N positivos el 5,8% frente a series de 9 % (157,163).

En cuanto a otras variables como la **multifocalidad** (15,5%) o el **carcinoma in situ** (12,6%), presentaron tasas más bajas o similares a otras series, como la de Ishioka (165) 18 % y 11% o más altas como la de Seisen (162) 24% y 23,9% o Roupret (160) 21,2% y 22% respectivamente.

El hallazgo anatomopatológico de **infiltración linfovascular** resultó un 18,8%, algo más bajo que en otras series (160,162). Respecto al crecimiento celular, el 82,6% fue papilar, ligeramente superior a lo publicado que oscila entre el 74%-76%.

Para finalizar con las características de la muestra, debemos referenciar los datos observados y el periodo de seguimiento. El 43,8 % (79 casos) de toda la muestra murieron por cualquier causa al final del estudio con una mediana de supervivencia de 34 meses, encontrando un 25% que fallece antes de los 12 meses y un 75 % antes de los 70 meses. Ehdaie (163) tiene tasas inferiores de muerte global con un 37,9 %. Los pacientes que mueren a consecuencia del tumor estudiado constituyeron el 25,6 % (46 casos) de la muestra, suponiendo el 58,2 % de todos los fallecidos. En cuanto a la serie de Ehdaie observó que el 50% de los fallecidos fueron a consecuencia del tumor, suponiendo el 18,9% de la muestra; mientras que nuestra tasa es algo superior. Respecto a la progresión de la enfermedad, se observó en el 25% (45 casos) de la muestra con un tiempo mediano hasta la progresión tumoral de 8 meses. El 25 % de la muestra recurrió antes de los 4 meses y el 75% antes de los 17 meses de la cirugía. La progresión

más frecuente fue la metastásica (19,4%, 35 casos) sola o asociada a la recidiva local. Al igual que en los fallecimientos globales o por el tumor, la tasa de progresión que observamos es algo superior a la de Ehdaie que resultó del 22,9% (163).

En cuanto al periodo de seguimiento, debe cumplir el requisito de la suficiente amplitud para observar cualquier evento clínico (muerte, muerte por TTUS y recidiva). Nuestro tiempo de seguimiento es mayor que en otras series publicadas (159). El tiempo mediano de seguimiento fue de 51,9 meses, evidenciando que el 75 % de la muestra tenía un seguimiento mayor de 23 meses. Si se excluyen los pacientes fallecidos, la mediana de seguimiento fue de 59 meses. Según el método de Kaplan-Meier inverso la mediana de supervivencia fue de 82 meses. Esto indica que si no hubieran muerto los pacientes, el esfuerzo de seguimiento habría sido de 82 meses en al menos la mitad de la muestra, demostrando el importante esfuerzo de seguimiento de esta cohorte.

2. FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS TTUS PARA LA CREACION DE LOS MODELOS PREDICTIVOS.

Al analizar los posibles factores pronósticos en el estudio univariado, evidenciamos los siguientes datos, algunos no concordantes con la literatura:

Sexo: en la SLE de nuestra serie las mujeres tienen tendencia a presentar un mayor riesgo de progresión de la enfermedad pero al igual que en lo publicado , no está demostrada su influencia en la supervivencia(15,172).

Edad: se comporta como factor predictivo en la SG, dato que no difiere de otras series (131,173) y en la SCE se observa una tendencia a la significación estadística, con una menor SCE en los pacientes >65 años.

Tabaco: en nuestra población no se comporta como factor de riesgo pese a que las publicaciones avalan el tabaquismo como el principal factor predisponente (39,124). Esto podría deberse a no estar diferenciado entre extabaquismo o no fumador cuando se realiza la anamnesis; algunos pacientes pueden referir no ser fumadores a pesar de haber tenido el antecedente, o la anamnesis puede no estar correctamente dirigida.

Escala ECOG: nuestros resultados se asemejan a otros datos publicados influyendo la escala ECOG en la SG (126,127).

Sintomatología: los pacientes que manifestaron clínica sistémica presentaron peor pronóstico en todas las supervivencias similar a estudios previos (6). Además aquellos pacientes afectados de dolor lumbar tenían más riesgo de progresión en nuestra serie.

Función renal: los pacientes que presentaban una función renal alterada antes de someterse a la cirugía, tenían un peor pronóstico en la supervivencia global;

este dato no difiere de otras series publicadas en pacientes sometidos a nefrectomía dado que al perder la unidad renal si ya se tenía previamente algún grado de insuficiencia renal, contribuye al empeoramiento del pronóstico de la SG (86,110,164,174,175).

Citología de orina: en nuestra población, la presencia de citologías de orina sospechosas o positivas no influyeron en la SG ni en la SCE; sin embargo, si se asociaba con un mayor riesgo de progresar por la enfermedad. Potretzke (176) realiza una revisión de la literatura respecto a la citología de orina, una de las conclusiones es que la citología urinaria debería ser siempre analizada por citopatólogo. En nuestro caso ésto no ocurre y eso podría ser una causa de no resultar como un factor pronóstico.

Afectación ganglionar radiológica: el hallazgo de posible afectación en pruebas de imagen implica mayor probabilidad de diseminación, por tanto, se comportó como factor de peor pronóstico en todas las supervivencias (6).

Tamaño tumoral radiológico: sería un factor importante a tener en cuenta puesto que, según éste, se puede plantear tratamiento conservador. En nuestra serie no influyó en el pronóstico; si bien es cierto que no se disponían de todos los datos por no estar presentes en los informes radiológicos e imposibilidad en ocasiones de visualizar imágenes con más de 5 años de antigüedad.

Hidronefrosis preoperatoria: los estudios publicados demuestran que la presencia de hidronefrosis preoperatoria conlleva peor pronóstico en la supervivencia (47,69). En nuestro caso, no hemos hallado esas evidencias; esto se podría deber a no haber estratificado la presencia de hidronefrosis entre alto grado y bajo grado y ausencia de hidronefrosis. Esto fue realizado recientemente en el estudio de Tian (177) y en nuestro caso podría haber aportado resultados más concordantes con la literatura.

Tamaño tumoral patológico: no encontramos diferencias entre tumores mayores o menores de 1 cm, pero sí cuando eran mayores de 3 cm presentaban peor pronóstico para las tres supervivencias (6). En nuestra serie hay pocos pacientes menores de 1 cm por lo que pudiera ser una razón de no mostrar evidencias estadísticas.

Grado tumoral citológico: como se ha mencionado en estudios previos, el alto grado citológico frente al bajo grado es un factor pronóstico de los TTUS también en nuestro estudio(118,121).

Necrosis tumoral patológica: según lo publicado, la necrosis tumoral es un factor pronóstico independiente si afecta a más del 10% de la muestra (144,145). Los datos obtenidos en nuestro estudio, se comportan como factor pronóstico en las tres supervivencias.

Multifocalidad: evidenciamos que la multifocalidad tiene tendencia a influir en el pronóstico de la supervivencia cáncer específica. En los estudios publicados se comporta como factor predictivo en la SCE (121–123).

Infiltración linfovascular: nuestra serie influye en el pronóstico en SG, SCE y SLE (140) .

Crecimiento celular: encontramos que los tumores con crecimiento tumoral de tipo sólido tienen peor pronóstico en todas las supervivencias estudiadas; este resultado es similar al observado en otras series (146,147).

Estadio TNM patológico: siendo **estadio T** el factor pronóstico más importante junto con el grado tumoral (118,121), encontramos que aquellos tumores T2 o superiores, se asocian con peor pronóstico en la SG, SCE y SLE. Además, los resultados obtenidos respecto a la afectación linfática (**estadio N**), también implican peores resultados cuando ésta se presenta. Estos datos son equiparables a publicaciones previas (135).

Carcinoma in situ concomitante: no encontramos que la presencia de cis asociado implique peor pronóstico en SG, SCE y SLE en nuestra serie. En cambio, estudios previos demuestran asociación con peor pronóstico en SLE y SCE además de mayor riesgo de desarrollar recidiva vesical (139,173). Esto podría deberse a la variabilidad patológica y a posibles casos no diagnosticados de carcinoma in situ en comparación a otras series (160,162).

Márgenes positivos: en nuestro caso a diferencia de lo publicado, no evidenciamos asociación entre la presencia de márgenes positivos y la SG, SCE o SLE. Sin embargo en las guías clínicas se sabe que su presencia puede implicar mayores tasas de recurrencia (6,143,173). Esto puede estar en relación con el tamaño muestral y por ello sólo encontramos 9 pacientes que los tuvieron; probablemente si la muestra fuera mayor podrían observarse otros resultados.

Demora quirúrgica mayor de 90 días: a pesar de que las guías clínicas de la EAU evidencian que si se retrasa la cirugía desde el diagnóstico más de 90 días implica peores resultados oncológicos (6), en nuestra serie no se encuentra dicha asociación. Esto podría deberse a que muy pocos pacientes presentan demora en el tratamiento.

Linfadenectomía: los pacientes sometidos a linfadenectomía presentaron una tendencia a la significación en la SCE y en la SLE, con mayor riesgo de fallecer por tumor y de progresión que a los que no se les realizó. Esto se debe probablemente a que se hizo a aquellos pacientes con posible afectación en los hallazgos radiológicos y por ello con estadios más avanzados. Por tanto, estaría correctamente indicada al reducir masa tumoral en los estadios N+ para plantear tratamiento adyuvante (121).

Complicaciones Clavien-Dindo: en nuestra serie, aquellos pacientes con complicaciones tipo Clavien ≥ 2 , presentan peor pronóstico en SCE, SG y SLE que los que no las presentaron o eran Clavien 1. Revisando la literatura, en los TTUS solo se encuentra un artículo que haga referencia a las complicaciones Clavien sin implicarse en el pronóstico de los tumores (154). Sin embargo, en otros tumores urológicos, sí se ha analizado asociación con la supervivencia (178).

Transfusión sanguínea: aquellos pacientes que precisaron transfusión de hemoderivados perioperatoria, presentaron peor pronóstico en todas las supervivencias. Rieken (179) también encontró asociación de la transfusión sanguínea en el análisis univariado en la SG, SCE y SLE.

QT/RT adyuvante: encontramos que aquellos pacientes sometidos a tratamiento adyuvante tras la cirugía tenían mayor riesgo de progresión, existiendo una tendencia a la significación ($p\ 0,06$). Este hallazgo tiene sentido dado que se sometieron a tratamientos adyuvantes pacientes con estadio pT3 o pN positivos a criterio de selección por el oncólogo. Respecto a lo publicado en la literatura, existe controversia acerca del uso de adyuvancia postoperatoria, no hay ningún estudio concluyente y se precisarían ensayos para demostrar o no su utilidad (173).

3. CREACION DE LOS MODELOS.

Para crear los modelos e incluir las variables en cada modelo, se seleccionaron aquellas que además de ser estadísticamente significativas en el estudio univariado, podían tener relevancia en la práctica clínica. Para evitar la saturación de los modelos, la regla es no incluir más de 1 variable por cada 10 eventos clínicos, cumpliendo en nuestros modelos este principio. De esta manera, los modelos creados podrían ser generalizados y usados en otras cohortes.

Las variables que se someten al análisis multivariante para poder incluirlas en los modelos son: edad, ECOG, citología orina, tamaño tumoral patológico, grado tumoral citológico, multifocalidad, necrosis tumoral, infiltración linfovascular, crecimiento celular, estadio T patológico, transfusión sanguínea. No todas las variables entran en el análisis para el mismo modelo.

Respecto al método estadístico, una vez que hemos seleccionado las variables a incluir, se realizó el análisis multivariante mediante la regresión de Cox o de riesgos proporcionales. Los métodos de regresión de supervivencia se han diseñado para compensar la presencia de observaciones censuradas y, por ello, constituyen el método de elección para el análisis de datos. Este análisis implica que cada variable debe cumplir la misma proporción a lo largo del tiempo y por ellos se realiza un test de la proporción de asunción del riesgo mediante el test de Schoenfeld; asegurando así que todas las variables incluidas en los modelos cumplen este principio.

Para la creación del modelo final se aplicó la estrategia “hacia atrás” (backward) en la cual se va eliminando una variable tras otra sin poder formar parte del modelo. De esta manera las variables restantes resultan estadísticamente significativas y se pueden considerar como factores pronósticos independientes (180).

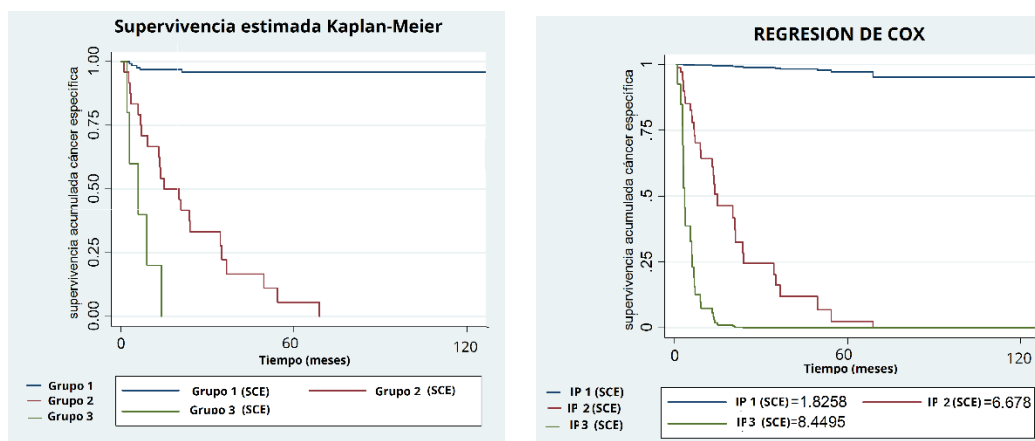
En nuestro caso, teniendo las variables del modelo predictivo final, se decide crear un modelo final forzado para poder incluir la variable grado citológico (que fue previamente eliminada tras realizar la estrategia backward), por su importante papel pronóstico descrito en la literatura. Asimismo, se incluye también la variable estadio T patológico en el modelo de supervivencia global por su relevancia clínica.

Estos modelos predictivos finales forzados cumplen el principio de saturación ya que no sobrepasan el número máximo de variables según los eventos clínicos. Se los puede considerar válidos desde el punto de vista estadístico y clínico. El manejo de datos se ha basado en los conocimientos previos de manera segura y lícita (180).

3.1. Calibración y discriminación de los modelos.

Existen varias técnicas para calibrar los modelos. La técnica elegida es realizar una comparativa gráfica entre la curva propuesta por el modelo creado y la real (dividiendo en 3 grupos de riesgo a los pacientes para poder compararlos). Si al compararlas son graficas similares, estamos ante un modelo con validez interna y bien calibrado. Podemos ver a continuación la calibración del modelo de SCE (Figura 68).

Figura 68. Curvas de calibración real y creada por el modelo de SCE.



Respecto a la discriminación, se pretende predecir si los modelos son capaces de distinguir entre los pacientes que realizarán un evento y los que no. La discriminación es incluso más importante que la validación puesto que solamente la calibración aportaría datos insuficientes como para valorar la capacidad predictiva de los modelos creados.

La discriminación se evalúa mediante el índice de concordancia (c-index) de Harrell. Este índice es el equivalente al del área bajo la curva ROC de los

modelos de regresión logística tratándose de un índice de concordancia entre la supervivencia observada y la predicha.

En cuanto a los valores del índice de Harrell: si el valor es 1 indica que la capacidad de discriminación es perfecta. Si el valor es de 0,5 implica que la información pronóstica equivale a la obtenida al azar, siendo por tanto la discriminación del modelo, nula.

De nuestros modelos, el que tiene mejor capacidad predictiva es el de SLE con 0,936; seguido del de SCE con c-index 0,930 y para finalizar el del SG con c-index 0,851. Según esto, podemos predecir los pacientes que van a fallecer por el tumor estudiado y aquellos que van a presentar progresión por el tumor con una alta probabilidad. El modelo de SG tiene un c-index algo menor pero también predice con alta probabilidad los pacientes que van a fallecer.

Respecto a modelos previos, la discriminación del modelo de Seisen (162) es el que tiene el mejor índice de concordancia de SCE (0,81) con validación externa incluida (sobre una cohorte externa). Cha (166) también tiene buen índice de concordancia para ambas supervivencias (c-index SCE 0,820 y c-index SLE 0,807).

4. SUPERVIVENCIA GLOBAL, CÁNCER ESPECIFICA Y LIBRE DE ENFERMEDAD. FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS MODELOS.

Para realizar el análisis de supervivencia se tienen en cuenta datos como la pérdida durante el seguimiento por cualquier motivo distinto a la aparición del evento, que se censuran, para obtener resultados más fiables.

La supervivencia global de la serie es de 80,5 % y 68,3 % a los 2 y 5 años respectivamente (Figura 9). Las muertes van apareciendo de manera progresiva a medida que aumentan los años pero el 75% de las muertes tuvieron lugar antes de los 6 años. En un estudio publicado en el British Journal of Urology de una población australiana durante un seguimiento de 10 años, la SG a los 5 años es bastante menor (32%) a la nuestra (181). La supervivencia cáncer específica de nuestra población es de 83,9 % y 78,3% a los 2 y 5 años (Figura 27). Si comparamos nuestros resultados con los publicados en EEUU en el año 2000, son datos similares (75%), ligeramente mejores a los publicados (3). Ehdaie (163) en su modelo predictivo de 2014 también encuentra datos parecidos a los nuestros con una SCE a los 5 años del 78%. Respecto a la supervivencia libre de enfermedad, se observa que la mayoría (86,6%) de las progresiones ocurren durante los dos primeros años; siendo el 75% durante los primeros 18 meses (Figura 44). Observamos una SLE de 78,3% y de 76,1% a los 2 y 5 años respectivamente. Después de los 5 años, las recidivas son excepcionales, estabilizándose la curva de progresión tumoral. Al comparar nuestros datos con la serie de Ehdaie, tenemos tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años ligeramente superiores (76,1 % frente a 73%) (163).

De todos los factores pronósticos previamente reseñados para SG, SCE y SLE, a continuación señalamos aquellos que se incluyen en los modelos predictivos de los TTUS tratados con intención curativa, por ser factores pronósticos independientes.

4.1. Factores pronósticos del modelo predictivo de SG.

Se decidió analizar posibles factores pronósticos en la SG a pesar de no existir modelos predictivos de SG en los TTUS. Casi todos los modelos publicados se centran en la SCE.

Las variables que se seleccionan para realizar el modelo multivariante fueron: edad (≤ 65 años / > 65 años), ECOG (0 / ≥ 1), tamaño tumoral patológico (≤ 3 cm / > 3 cm), grado tumoral citológico (bajo / alto), necrosis tumoral (No / sí), infiltración vascular (No / sí), crecimiento celular (papilar / sólido), estadio T patológico (Ta Tis T1 / T2 T3 T4), transfusión sanguínea (No / sí). De éstas, tras realizarse el análisis multivariado, se detectó que la **edad** (HR: 2,44 $p=0,012$), **escala ECOG** (HR: 2,56 $p=0,002$), la **infiltración linfovascular** (HR: 2,38 $p=0,005$) y la **transfusión sanguínea** (HR: 4,29 $p=0,000$) eran factores pronósticos independientes para la SG.

En cuanto a la **edad**, no siempre se ha considerado un factor pronóstico independiente en las series publicadas; sin embargo, se incluye en los nomogramas más importantes para predecir SCE en los TTUS (157,159,160,162,166). En nuestro caso se estableció como punto de corte los 65 años en lugar de una escala numérica. Observamos que los pacientes > 65 años presentan peor pronóstico y aumentan la puntuación en la escala en 4,5 puntos.

La **escala ECOG** que valora el estado general del paciente, se considera factor pronóstico en la SG así como en otras series. Raman (171) incluye la escala ECOG en su nomograma preoperatorio publicado en 2016 para predecir posibles complicaciones postquirúrgicas. También es considerado un factor pronóstico independiente en su serie. En el presente estudio los pacientes con ECOG ≥ 1 tienen un riesgo de morir 2,5 veces mayor que los pacientes ECOG 0. En la escala numérica del nomograma de SG, los que tenían ECOG ≥ 1 , suponen 3,6 puntos más para la puntuación total.

La **infiltración linfovascular** además de ser un factor pronóstico demostrado en la literatura (141), en varios artículos es un factor pronóstico independiente en la SCE y es empleado en nomogramas como el de Margulis(153), Cha (158), Seisen (162) o Roupret (160). En nuestra serie observamos que aquellos casos en los que se detecta la presencia de infiltración linfovascular, tenían 2,38 mayor riesgo de morir durante el seguimiento, empobreciendo por tanto su pronóstico.

En cuanto a la **transfusión sanguínea**, hay pocos estudios al respecto. En nuestro caso se comporta como factor pronóstico independiente para la SG. En otros tumores urológicos como el cáncer vesical, se ha observado que la necesidad de hemoderivados se asocia con peor pronóstico para la SG (también como factor pronóstico independiente) (182). Rieken (179) sí encuentra asociación entre la transfusión sanguínea en el análisis univariado con respecto a la SG, pero no en el análisis multivariado. Evidenciamos una importante asociación, de manera que los pacientes que se sometieron a transfusión tenían un riesgo de fallecer 4 veces superior a que aquellos que no precisaron hemoderivados. Trasladando este resultado al modelo predictivo, tiene una importante influencia en la SG, implicando 10 puntos para sumar a la puntuación total si se precisaba transfusión.

Como se ha mencionado previamente, se decidió crear un modelo forzado añadiendo el **estadio pT y el grado tumoral citológico** por su relevancia clínica. En nuestro caso no resultaron factores pronósticos independientes para la SG, pero fue posible su inclusión en el modelo predictivo final sin tener sobresaturación, en el modelo dado que se podían incluir un máximo de 7 variables. El estadio pT está presente en casi todos los nomogramas relevantes publicados como el de Yates (159), Seisen (162), Cha (158) o Roupert (160). El grado tumoral citológico también aparece en los tres primeros mencionados para el estadio pT y en los modelos preoperatorios de Favaretto (86) o Margulis (153).

4.2. Factores pronósticos del modelo predictivo de SCE.

Una vez analizados todos los posibles factores pronósticos implicados en la SCE según estudios previamente publicados, se seleccionan las variables para realizar análisis multivariante y posteriormente que puedan ser incluidas en el nomograma. La mayoría de los nomogramas existentes de los TTUS son para predecir la SCE, cada uno incluye diferentes variables, siendo las más habituales el grado tumoral y el estadio pT.

Las variables sobre las que se realiza el análisis multivariante fueron: edad (≤ 65 años / > 65 años), tamaño tumoral patológico (≤ 3 cm / > 3 cm), grado tumoral citológico (bajo / alto), necrosis tumoral (no / sí), multifocalidad (no / sí) infiltración vascular (no / sí), crecimiento celular (papilar / sólido), estadio T patológico (Ta Tis T1 / T2 T3 T4), transfusión sanguínea (no / sí). Tras realizar el análisis, se evidenció que el **estadio pT** (HR: 7,72, $p=0,000$), el **tamaño tumoral patológico** (HR: 6,78 $p=0,000$) y la **transfusión sanguínea** (HR: 11,07 $p=0,000$) resultaron factores pronósticos independientes.

El **estadio pT** es uno de los factores pronósticos más importantes en los TTUS; en nuestro estudio se comporta como factor pronóstico independiente. Para analizarlo lo hemos agrupado en Ta Tis T1 frente a T2 T3 T4, evidenciando que los T2 T3 T4 presentan 7,7 veces más riesgo de fallecer por el tumor estudiado que los Ta Tis T1. Es un factor pronóstico independiente para la SCE, algo que no difiere de otras series. Roupert(160) evidencia más riesgo a mayor T, siendo

T4 el de peor pronóstico; sin embargo, no agrupa los estadios. Jeldres (157) obtiene resultados equiparables respecto al estadio pT. Seisen (162) en cambio sólo incluye hasta estadio pT3 excluyendo pacientes con estadio pT4 y pTa.

El **tamaño tumoral patológico** es otra de las variables que se comporta como factor pronóstico independiente y que se incluye en el modelo predictivo final de SCE. Aquellos pacientes cuyo tamaño tumoral patológico fue mayor de 3 cm presentaban peor pronóstico que los ≤ 3 cm. Revisando la literatura, en los nomogramas más relevantes no se incluye el tamaño tumoral patológico, si bien es cierto que tamaño tumoral radiológico > 3 cm es un factor pronóstico incluido en la últimas guías de la EAU (6). Previamente el tamaño tumoral apenas ha sido analizado, pero en un futuro podría ser objeto de estudio y su posible inclusión en nomogramas postoperatorios más recientes. Xiong (155) incluye en su nomograma molecular el tamaño tumoral dividiéndolo en > 5 cm y ≤ 5 cm.

El otro factor pronóstico independiente que obtenemos en el análisis multivariante para incluir en el modelo predictivo final es la **transfusión sanguínea**. Como se menciona previamente para el modelo de supervivencia global, hay pocos estudios al respecto. No se ha evidenciado todavía que la transfusión sea un factor pronóstico independiente para la SCE de los TTUS, pero sí su asociación en los estudios univariados (179). En otros tumores urológicos como el cáncer de próstata, existe controversia en la literatura respecto al impacto de la necesidad de hemoderivados en el transcurso perioperatorio; recientemente se ha publicado un artículo con más de 2000 pacientes en los que encontraron relación con la supervivencia global, cáncer específica y libre de enfermedad (183). Probablemente con más estudios y mayor muestra podría evidenciarse su papel pronóstico en los TTUS. En nuestra serie, aquellos pacientes que precisaron transfusión sanguínea sumarían 10 puntos para la puntuación final del nomograma de SCE. Estos pacientes tienen un riesgo 11 veces superior de fallecer por el tumor a aquellos que no se transfundieron.

Para completar el nomograma predictivo postoperatorio de SCE, se incluye como última variable el **grado tumoral citológico**; a pesar de no resultar factor pronóstico independiente para la SCE, es el principal factor pronóstico estudiado junto con el estadio pT. Los nomogramas previamente publicados que lo incluyen lo diferencian en grado I, II y III como Yates (159). Jeldres (157) además lo divide en 4 grados. Ehdaie (163) lo clasifica como alto y bajo grado, al igual que Cha (158). Nosotros lo dividimos en grado I, II y III. El grado III supone 7 puntos en la puntuación total del nomograma y el grado II 3,8 puntos.

4.3. Factores pronósticos del modelo predictivo de SLE.

Se han estudiado múltiples factores pronósticos que influyen en la progresión o no de la enfermedad y, según el análisis univariado y la literatura descrita, se incluyen determinadas variables para el análisis multivariado.

Las variables seleccionadas para este análisis fueron: edad (≤ 65 años / > 65 años), citología de orina (negativa / sospechosa-positiva), tamaño tumoral patológico (≤ 3 cm / > 3 cm), grado tumoral citológico (bajo/ alto), necrosis tumoral (no / sí), infiltración vascular (no / sí), crecimiento celular (papilar / sólido), estadio T patológico (Ta Tis T1 / T2 T3 T4) y transfusión sanguínea (no / sí). De todas estas variables, aquellas que se comportaron como factores pronósticos independientes tras el análisis multivariado fueron: el **estadio pT** (HR: 4,88 $p=0,001$), el **tamaño tumoral patológico** (HR: 4,24 $p=0,001$) y la **transfusión sanguínea** (HR: 6,09 $p=0,000$).

En cuanto al **estadio T** patológico, es el factor pronóstico fundamental junto con el grado citológico. El nomograma de Cha (158) es uno de los más relevantes y para calcular tanto la SCE como la SLE, clasifica los estadios T de manera independiente, obteniendo puntuación diferente cada estadio. En nuestro caso lo agrupamos con Ta Tis T1 frente a T2 T3 T4, esta última agrupación tiene peor pronóstico en la SLE aportando 6,3 puntos de la puntuación global del nomograma si presenta uno de estos estadios. El riesgo de progresar en dichos estadios es de casi 5 veces mayor.

Respecto al **tamaño tumoral patológico**, al igual que se comentó en la SCE, apenas se ha empleado todavía en nomogramas postoperatorios. Fang (164) lo utiliza como escala numérica en su nomograma para predecir la función renal postoperatoria. De esta manera se podría averiguar de manera preoperatoria, aquellos pacientes que pudieran recibir tratamientos adyuvantes o no. En nuestro caso, los tumores mayores de 3 cm tenían peor pronóstico en la SLE y un riesgo 4,2 veces mayor de progresar durante el seguimiento.

La **transfusión sanguínea** vuelve a ser un factor pronóstico independiente en nuestra serie. Aquellos pacientes que precisaron transfusión de hemoderivados, tenían un riesgo 6 veces mayor de presentar una progresión de la enfermedad durante el seguimiento. Además, visualizando el nomograma, si eran transfundidos obtenían 10 puntos más que los no transfundidos en la puntuación total. Como se mencionó anteriormente, Rieken (179) encontró asociación de la transfusión de hemoderivados en el análisis univariado pero no en el multivariado. Probablemente se precisarían más estudios al respecto con tamaño muestral superior para obtener resultados similares a estudios de otros tumores urológicos (183).

Al igual que en los modelos previos, se crea un modelo forzado en el que se incluye el **grado citológico** debido a su importancia pronóstica demostrada en estudios previos. Como realiza Cha (158), en nuestro nomograma se clasifica al grado como I, II y III. En este caso el grado III implica una alta puntuación para el nomograma (10 puntos) y el grado II algo menos (5,2 puntos).

5. REPRESENTACIÓN DE LOS MODELOS PREDICTIVOS.

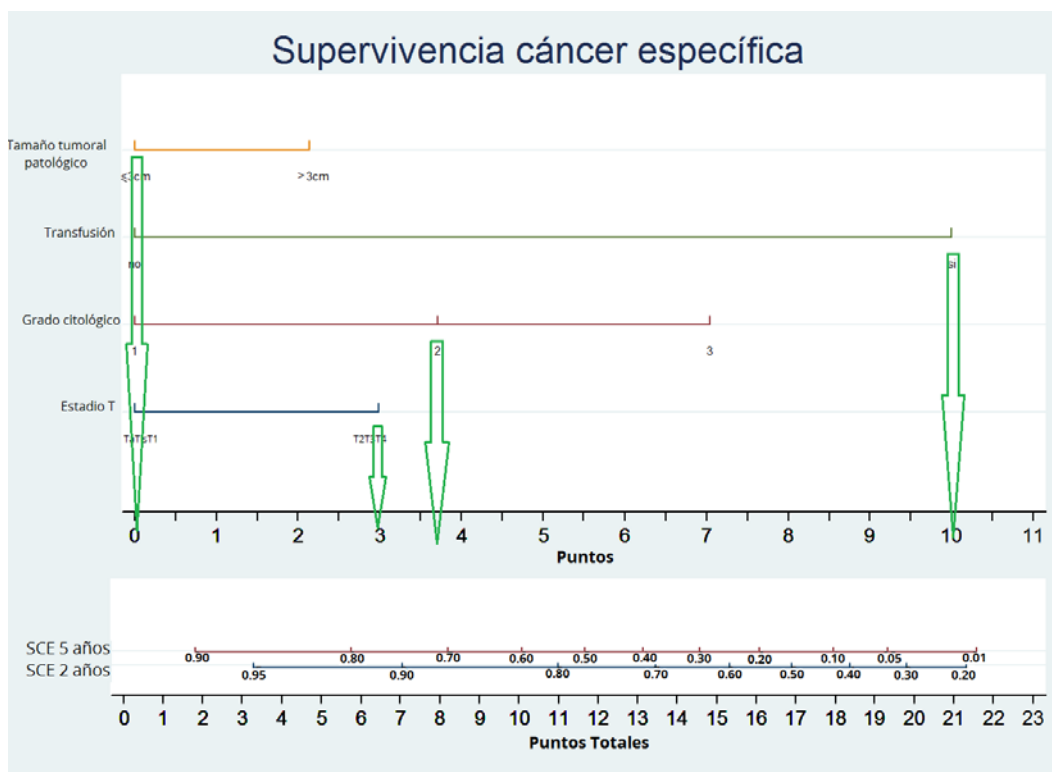
Una vez finalizado el análisis multivariante y obtenido el modelo predictivo, se representa en forma de nomograma para mayor accesibilidad y fácil aplicación en la práctica diaria. Mediante el nomograma podemos calcular el pronóstico de un paciente mediante una semigráfica.

En nuestro caso la escala máxima es de 11 puntos, siendo la transfusión sanguínea la que mayor puntuación logra (10 puntos). Cada categoría de la variable predictora tiene asignada una puntuación y se realiza la suma total de puntos que se traslada a las líneas de predicción, constituyendo así el modelo matemático plasmado en una semigráfica.

Para aplicar los nomogramas pondremos un ejemplo: paciente sometido a tratamiento quirúrgico por un tumor del tracto urinario superior, que tras estudio anatomopatológico presenta un estadio pT2, grado citológico 2, de 2 cm de tamaño y que requirió transfusión de hemoderivados. Queremos obtener la predicción de la SCE a 2 y 5 años mediante nuestro modelo.

Paso 1: Señalamos en el nomograma los datos referidos para obtener los puntos correspondientes por cada categoría de nuestras variables (Figura 69).

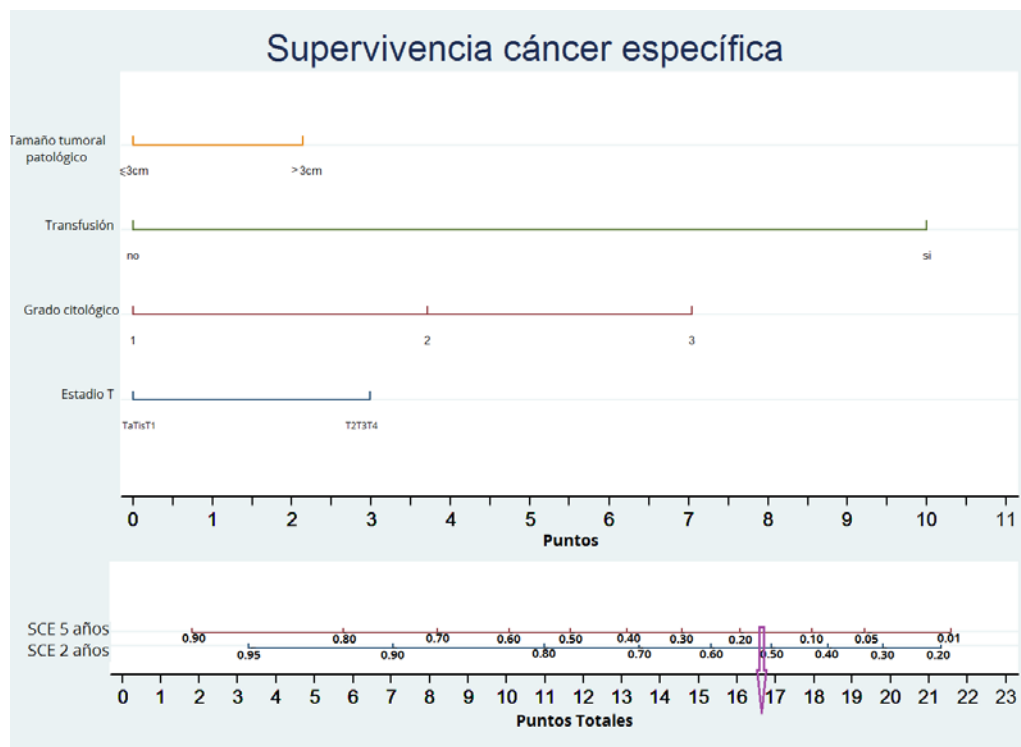
Figura 69. Nomograma predictivo de SCE para el ejemplo. Puntuación por variables.



Paso 2: Podemos observar con las flechas verdes que se señalan los puntos equivalentes. Si realizamos la suma: $0 + 3 + 3,6 + 10 = 16,6$ puntos.

Paso 3: Aplicamos la suma total de puntos en la escala de puntuación total de la gráfica para obtener los datos. Se traslada a la supervivencia equivalente a dichos puntos (Figura 70).

Figura 70. Nomograma predictivo de SCE para el ejemplo. Puntuación total y supervivencia calculada.



Paso 4: Obtenemos así los datos. Este paciente tendría una probabilidad de SCE de **52 %** y **18 %** a los 2 y 5 años respectivamente.

De igual manera podríamos predecir la SG y SLE a los 2 y 5 años, en los tumores del tracto urinario superior no metastásicos sometidos a tratamiento con intención curativa.

6. APLICABILIDAD DE MODELOS PREVIOS.

Para poder utilizar una herramienta de predicción pronóstica, es importante que además de una validación interna, se realice una validación externa. Por tanto se debe aplicar a una muestra externa independiente de la que se ha empleado para la creación del modelo.

Nuestros modelos, a pesar de presentar una validación interna adecuada, carecen de validez externa. Objeto de otro estudio sería aplicar nuestros modelos a una cohorte independiente y valorar así su validez externa.

Hemos considerado aplicar a nuestros pacientes otros modelos predictivos, en este caso hemos seleccionado dos de los más relevantes, con la suficiente capacidad discriminatoria.

Para poder valorar la aplicabilidad de los modelos previos, hemos de considerar las características con las que se realizaron e intentar aplicarlos en semejantes condiciones. Si esto no fuera posible, al menos se debe tener en cuenta las diferencias entre poblaciones. En nuestro caso, al tener un tamaño muestral no muy elevado, si fuéramos estrictos en los criterios de inclusión y exclusión, perderíamos muchos pacientes para la validación. Por tanto, utilizamos los 180 pacientes siendo conscientes de las posibles diferencias entre poblaciones. Además, la aplicación debería realizarse en las condiciones habituales de práctica clínica diaria.

Los modelos seleccionados fueron los modelos postoperatorios de Cha (166) y de Yates (159), ambos publicados en 2012 y representados en forma de nomogramas.

6.1. Modelo predictivo de Yates 2012.

Es un modelo predictivo de supervivencia cáncer específica a los 3 y 5 años postcirugía. Fue publicado en 2012 y se desarrolló sobre una muestra multiinstitucional de 667 pacientes de 21 hospitales franceses.

Las variables predictoras empleadas fueron: estadio pT TNM 2002, edad (empleando escala numérica), grado tumoral citológico (grado I, II y III), estadio pN TNM 2002, localización tumoral (pelvis renal, uréter o uréter y pelvis renal). El índice de discriminación (c-index) obtenido sobre su cohorte es de 0,780. Se puede considerar un modelo con buena discriminación.

Es considerado un modelo predictivo de referencia en las guías europeas de la EAU y en el uptodate. Además Ku (167) realizó una validez externa de su nomograma sobre una muestra de 328 pacientes (tras realizar exclusiones para obtener una muestra semejante), y obtuvo un índice de concordancia de Harrell elevado, de 0,71; por ello concluyeron que su modelo predictivo es una herramienta útil para predecir SCE y aplicable a otras poblaciones.

En nuestro caso, al aplicar el modelo predictivo a nuestra población de 180 pacientes sin realizar exclusiones, obtenemos un índice de concordancia de Harrell (c-index) de 0,711. Puesto que tiene un c-index elevado, haría pensar en un modelo predictivo fiable. Este dato es muy similar al obtenido por Ku (167). Por tanto, podríamos considerar el modelo de Yates como una herramienta útil para predecir la SCE en los TTUS con facilidad de aplicación dado que existe su codificación de manera online.

6.2. Modelo predictivo de Cha 2012.

Se trata de un modelo postoperatorio propuesto en 2012, elaborado con 2244 pacientes de EEUU, Canadá, Austria, Italia, España (Puerta de Hierro), Francia, Japón y Alemania para predecir la supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de enfermedad a los 2 y 5 años. Los pacientes incluidos en este estudio multiinstitucional fueron TTUS sometidos a nefroureterectomía con rodete vesical no metastásicos excluyendo los que tenían antecedente de tumor vesical infiltrante y los sometidos a tratamiento adyuvante o neoadyuvante.

Las variables predictoras fueron: edad (mediante escala numérica), estadio pT TNM 2002, grado tumoral citológico (bajo grado frente a alto grado), infiltración linfovascular, estadio pN TNM 2002, arquitectura tumoral (sésil frente a papilar) y la presencia de cis concomitante.

Este modelo tiene una validez interna con un c-index elevado en ambas supervivencias, 0,820 (c-index) en la SCE y 0,807 (c-index) para la SLE. Es uno de los modelos más considerados en las guías europeas de la EAU desde su publicación, por el tamaño muestral, las exigencias del estudio y la discriminación presentada.

En nuestro estudio, obtuvimos un índice de Harrell de 0,706 para la supervivencia cáncer específica y de 0,808 en la supervivencia libre de enfermedad. Es importante tener en cuenta que no es una muestra con características semejantes a la del modelo de Cha, pero conociendo estas diferencias, se puede aplicar. A pesar de los distintos criterios de inclusión (nuestra muestra incluye por ejemplo cirugías conservadoras), es idóneo utilizarlo, puesto que las condiciones ideales sería emplearlo en la práctica clínica diaria y se obtienen buenos resultados en cuanto al índice de concordancia.

7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Este trabajo se ha desarrollado con las máximas exigencias y garantías metodológicas en cuanto a la selección de la muestra, variables y validación interna. A pesar de ello, puede plantear algunas limitaciones que se muestran a continuación.

Asimismo, presenta una serie de fortalezas también desarrolladas más adelante.

7.1. Limitaciones del estudio.

1. **Estudio retrospectivo:** por ello hay limitaciones al interpretar datos, pérdida de casos, falta de datos. A pesar de ello, esta limitación nos hace pensar en la necesidad de tener un buen método para la recogida

de datos. Durante la recogida de datos, no todas las variables estaban recogidas en las historias clínicas por lo que determinadas variables como la exposición ocupacional o la implicación de rodete vesical como técnica quirúrgica; no presentaban suficientes datos.

2. **Multicéntrico:** implica a más de un cirujano y patólogo. Las citologías de orina y piezas quirúrgicas no se han analizado por el mismo patólogo, ni siquiera en el mismo centro, dato bastante importante para interpretar los resultados. Se hubiera preferido que las muestras y citologías se hubieran analizado por un único patólogo especializado en estos tumores, pero quizá esto refleja más una situación real que una situación ideal.
3. **Tamaño muestral:** pese a ser una de las series mayores de nuestro país; como es un tumor de escasa prevalencia, en la literatura los estudios multicéntricos incluyen mayor número de pacientes.
4. **Predicción de nomogramas postoperatorios:** no se tienen herramientas para el diagnóstico preoperatorio y las variables son fundamentalmente patológicas; por ello, no es posible el consejo preoperatorio.
5. **Predicción a 5 años:** La probabilidad de curación a más de 5 años probablemente sea inferior a la predicha, pero no podemos saber cuánto.
6. **Modelo estático:** predice únicamente los resultados desde el día de la cirugía sin tener en cuenta los pacientes que permanecen libres de enfermedad durante el estudio.
7. **Carencia de perfecta predicción:** Para mejorar la capacidad predictiva se precisaría una muestra mayor.
8. **Validación externa no realizada:** Para la generalización del modelo, se precisaría la validez externa. Podría ser un posible objetivo a futuro de este estudio.

7.2. Fortalezas.

1. **Estudio multiinstitucional:** la muestra del estudio pertenece a dos centros hospitalarios por lo que aporta un carácter multicéntrico al estudio.
2. **Periodo de seguimiento:** es lo suficientemente largo para desarrollar los eventos clínicos. Además se ha desarrollado un importante esfuerzo para tener el menor número de pacientes perdidos atribuyéndole mayor potencia.
3. **Métodos estadísticos rigurosos:** se han empleado estrategias y métodos rigurosos para construir los modelos y para la validez interna.
4. **Predictores contemporáneos:** Incorporan las clasificaciones vigentes (TNM 2009).
5. **Predictores rutinarios:** los predictores que se incluyen en los nomogramas son variables rutinarias. Estos predictores están al alcance de todos los facultativos, eso supone la facilidad de aplicación a la práctica diaria sin costes asociados.

8. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y FUTURAS.

Actualmente, la medicina busca una especialización profesional intentando una atención más individualizada. Los nomogramas son cuantificaciones numéricas del riesgo que permiten ofrecer a los pacientes tratamiento y consejo médico individualizado. Son más prácticos en la vida diaria puesto que estiman de forma precisa la supervivencia de cada paciente que haya sido sometido a una cirugía con intención curativa.

Los nomogramas representan gráficamente los resultados del análisis multivariante y permiten calcular la supervivencia a modo de puntuación de los pacientes sometidos a tratamiento curativo en los TTUS. Proporcionan información específica para cada paciente individual, en lugar de situar al paciente en un determinado grupo pronóstico.

Los nomogramas tienen una capacidad predictora superior a la de los grupos de riesgo. Además permiten una predicción más exacta de SG, SCE o SLE que la derivada de la experiencia.

En los TTUS serían importantes para aportar información pronóstica y así decidir aquellos pacientes que pudieran precisar tratamientos adyuvantes e identificar posibles pacientes para ensayos clínicos. De esta manera se podría evaluar objetivamente la respuesta de fármacos como inmunoterapia, quimioterapia.

Las nuevas líneas de investigación deberían considerar en el futuro incorporar modelos de marcadores moleculares, asequibles y fácilmente reproducibles para comprobar si mejoran o no la capacidad predictiva de los modelos. Su uso debería tenerse en cuenta en los diseños de ensayos, para establecer un punto de corte que permita estratificar el riesgo y unos criterios de inclusión adecuados. Los últimos modelos predictivos ya incluyen variables preoperatorias para informar al paciente antes de someterse al tratamiento. Se deberían combinar modelos preoperatorios con marcadores moleculares / bioquímicos y así obtener pronósticos más acertados. Además sería preciso valorar introducir nuevas variables como la transfusión sanguínea puesto que podría ser un factor pronóstico importante si se reproducen los resultados que hemos obtenido en nuestro trabajo.

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Es posible crear modelos predictivos de supervivencia global, supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de enfermedad con variables clínicas y patológicas en los tumores del tracto urinario superior sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa.
2. Las variables evidenciadas como factores pronósticos independientes en la supervivencia global son la edad, la escala ECOG, la infiltración linfovascular tumoral y la transfusión sanguínea per-postoperatoria.
3. Las variables evidenciadas como factores pronósticos independientes de la supervivencia cáncer específica y la supervivencia libre de enfermedad son el estadio pT, el tamaño tumoral patológico y la transfusión sanguínea per-postoperatoria.
4. El modelo predictivo de supervivencia global permite una discriminación del 85,1 % con una calibración aceptable.
5. Los modelos predictivos de supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de enfermedad presentan una discriminación del 93 % y 93,6 % respectivamente, teniendo ambos una calibración aceptable.
6. Todos los modelos creados pueden ser comunicados de manera eficiente, mediante una representación semigráfica que permiten una aplicación inmediata en la práctica clínica diaria.
7. La validación externa en nuestra serie del modelo para predecir supervivencia cáncer específica propuesto por Yates, aporta una capacidad predictiva del 71,1 %. Con la aplicación del modelo descrito por Cha, la capacidad predictiva es del 70,6% y 80,8% para supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de enfermedad, respectivamente.

VII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF, Walsh PC. Campbell-Walsh urology. Urology. 2012.
2. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden APM et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol. 2004 Aug;46(2):147–54.
3. Munoz JJ, Ellison LM et al. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol.; 2000 Nov;164(5):1523–5.
4. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny L a. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol. 2009;27(3):289–93.
5. Siegel R, Ma J, Zou Z JA. Cancer statistics,. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9–29.
6. Rouprêt M, Babjuk M, Compêrat E et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. European Urology; 2015. p. 868–79.
7. Cosentino M, Palou J, Gaya JM et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. World J Urol. 2013;Feb 31((1)):141–5.
8. Xylinas E, Rink M, Margulis V et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. Eur Urol. 2012 May;61(5):1069–70.
9. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T et al. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. BJU Int. 2006;98(6):1181–6.
10. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. BJU Int. 2008;101(11):1368–74.
11. Li W-M, Shen J-T, Li C-C et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. Eur Urol. 2010 Jun;57(6):963–9.
12. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: Multi-institutional dataset from three European centers: Original Article: Clinical Investigation. Int J Urol. 2009;16(2):187–91.
13. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol.

- 2011 Jun;59(6):997–1008.
14. Margulis V, Shariat SF, Matin SF et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: A series from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. *Cancer*. 2009;115(6):1224–33.
 15. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2011;29(4):481–6.
 16. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology*; 2010 Feb;75(2):321–7.
 17. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol*. 2008 Dec;54(6):1226–36.
 18. Audenet F, Colin P, Yates DR et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: Proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU Int*. 2012;110(11 B).
 19. Acher P, Kiela G, Thomas K et al. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma,. *BJU Int*. 2010;103(3):300–2.
 20. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res*. 1992;52(2):254–7.
 21. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M et al. Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2 Mutations. *Urology*; 2015 Dec;86(6):1212–7.
 22. Colin P, Koenig P, Ouzzane A et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2009;104(10):1436–40.
 23. Shinka T, Miyai M, Sawada Y et al. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol*. 1995;2(4):243–8.
 24. Van Osch FHM, Jochems SHJ, van Schooten FJ et al. Significant Role of Lifetime Cigarette Smoking in Worsening Bladder Cancer and Upper Tract Urothelial Carcinoma Prognosis: A Meta-Analysis. *J Urol*; 2015 Oct
 25. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(29):12129–34.
 26. Chen C-H, Dickman KG, Moriya M et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(21):8241–6.

27. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med*. 2000;342(23):1686–92.
28. Laing C, Hamour S, Sheaff M et al. Chinese herbal uropathy and nephropathy. *Lancet* (London, England); 2006 Jul;368(9532):338.
29. Pommer W, Bronder E, Klimpel A et al. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1999 Dec;14(12):2892–7.
30. Rouprêt M, Drouin SJ, Cancel-Tassin G et al. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. *J Urol*. 2012;187(2):424–8.
31. Rouprêt M, Cancel-Tassin G, Comperat E et al. Phenol sulfotransferase *SULT1A1**2 allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(11):2500–3.
32. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol*. 2006;19(4):494–503.
33. Stewart GD, Bariol S V., Grigor KM et al. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int*. 2005;95(6):791–3.
34. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(12):1545–52.
35. Orsola A, Trias I, Raventós CX et al. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology*. 2005;65(1):49–54.
36. Busby JE, Brown GA, Tamboli P et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: A single-center experience. *Urology*; 2006 Mar;67(3):518–23.
37. Ouzzane A, Colin P, Xylinas E et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2011 Dec ;60(6):1258–65.
38. Tang Q1, Xiong G1 LX et al. The prognostic impact of squamous and glandular differentiation for upper tract urothelial carcinoma patients after radical nephroureterectomy. *World J Urol*. 2015;(Oct 24).
39. Rink M, Xylinas E, Margulis V et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2013 Jun;63(6):1082–90.
40. Sobin L, Gospodarowicz M WC. *TNM Classification of Malignant Tumours*,

7th Edition 2009.

41. Roscigno M, Cha EK, Rink M et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU Int.* 2012;110(5):674–81.
42. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):257–66.
43. Sauter G, Algaba F, Amin M et al. Tumors of the urinary system in: World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon, Fr IARC Press. 2004;110–23.
44. Inman BA, Tran V-T, Fradet Y et al. Carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer.* 2009;115(13):2853–62.
45. Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol*; 2012;9(4):218–26.
46. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol* 2011 Jan 29(6):716–23.
47. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*; 2011 May;185(5):1621–6.
48. Chow LC, Kwan SW, Olcott EW et al. Split-bolus MDCT urography with synchronous nephrographic and excretory phase enhancement. *Am J Roentgenol.* 2007;189(2):314–22.
49. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int.* 2007;99(6):1363–70.
50. Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG et al. CT urography: Definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol.* 2008;18(1):4–17.
51. Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA et al. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *European Radiology.* 2006. p. 1244–52.
52. Sudakoff GS, Dunn DP, Guralnick ML et al. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. *J Urol*; 2008 Mar;179(3):862–7.
53. Maheshwari E, O'Malley ME, Ghai S et al. Split-bolus MDCT urography: Upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria. *Am J Roentgenol.* 2010;194(2):453–8.
54. Wang L-J, Wong Y-C, Chuang C-K et al. Diagnostic accuracy of transitional

- cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol*; 2009 Feb;181(2):524–31.
55. Wang L-J, Wong Y-C, Huang C-C et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol*; 2010 Jan;183(1):48–55.
 56. Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(5):1102–9.
 57. Xu AD, Ng CS, Kamat A et al. Significance of upper urinary tract urothelial thickening and filling defect seen on MDCT urography in patients with a history of urothelial neoplasms. *Am J Roentgenol*. 2010;195(4):959–65.
 58. Messer JC, Terrell JD, Herman MP et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*; 2013 Aug;31(6):904–8.
 59. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*; 2010 Apr;183(4):1330–65.
 60. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol*. 2010 Apr;57(4):607–14.
 61. Messer J, Shariat SF, Brien JC et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int*. 2011;108(5):701–5.
 62. Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol*; 2010 Mar;65(3):185–92.
 63. Johannes JR, Nelson E, Bibbo M et al. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. *J Urol*; 2010 Sep;184(3):879–82.
 64. Chen A, Grasso M. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? *J Endourol*. 2008;22(6):1371–4.
 65. Rojas CP, Castle SM, Llanos CA et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*; 2013 Nov;31(8):1696–700.
 66. Smith AK, Stephenson AJ, Lane BR et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology*; 2011 Jul;78(1):82–6.

67. Clements T, Messer JC, Terrell JD et al. High-Grade Ureteroscopic Biopsy Is Associated with Advanced Pathology of Upper-Tract Urothelial Carcinoma Tumors at Definitive Surgical Resection. *J Endourol.* 2012;26(4):398–402.
68. Ishikawa S, Abe T, Shinohara N et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*; 2010 Sep;184(3):883–7.
69. Brien JC, Shariat SF, Herman MP et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*; 2010 Jul;184(1):69–73.
70. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol.* 2008 Apr;53(4):720–31.
71. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: Long-term experience. *Cancer.* 2003;98(1):55–60.
72. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ et al. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.*; 2010 Jun;183(6):2148–53.
73. Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int*; 2012 Dec;110(11):1608–17.
74. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int*; 2012 Sep;110(5):614–28.
75. Bagley DH, Grasso M. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol.* 2010;28(2):143–9.
76. Herrmann TRW, Liatsikos EN, Nagele U et al AS. EAU Guidelines on Laser Technologies. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):783–95.
77. Cornu JN, Rouprêt M, Carpentier X et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol.* 2010;28(2):151–6.
78. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol*; 2010 Apr;183(4):1324–9.
79. Yamany T, van Batavia J, Ahn J et al. Ureterorenoscopy for upper tract urothelial carcinoma: how often are we missing lesions? *Urology*; 2015 Feb;85(2):311–5.
80. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. *Eur J Cancer*; 2009 Dec;45(18):3291–7.

81. Colin P, Ouzzane A, Pignot G et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: Results from a large French multicentre study. *BJU Int.* 2012;110(8):1134–41.
82. Palou J, Piovesan LF, Huguet J et al. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol*; 2004 Jul;172(1):66–9.
83. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):709–13.
84. Giannarini G, Kessler TM, Birkhäuser FD et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guérin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol.* 2011 Nov;60(5):955–60.
85. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology*; 2002 Jan;59(1):53–7.
86. Favaretto RL, Shariat SF, Savage C et al. Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int.* 2012;109(1):77–82.
87. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P et al. Should bladder cuff excision remain the standard of care at nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the renal pelvis? A population-based study. *Eur Urol.* 2010 Jun;57(6):956–62.
88. Phé V, Cussenot O, Bitker MO et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int.* 2011;108(1):130–8.
89. Palou J, Caparros J, Orsola A et al. Transurethral Resection of the Intramural Ureter as the First Step of Nephroureterectomy. *J Urol*; 1995 Jul;154(1):43–4.
90. Xylinas E, Rink M, Cha EK et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):210–7.
91. Sundi D, Svatek RS, Margulis V et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. *Urol Oncol*; 2012 Jan;30(3):266–72.
92. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ et al. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol.* 2012;26(5):566–73.
93. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int.* 2010;105(6):812–7.

94. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H et al. Comparison of Oncologic Outcomes for Open and Laparoscopic Nephroureterectomy: A Multi-Institutional Analysis of 1249 Cases. *Eur Urol*. 2009;56(1):1–9.
95. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol*. 2010 Nov;58(5):645–51.
96. Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A et al. Laparoscopic Radical Nephroureterectomy: A Multicenter Analysis in Japan. *Eur Urol*. 2009;55(6):1397–409.
97. Ni S, Tao W, Chen Q et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2012 Jun;61(6):1142–53.
98. Walton TJ, Novara G, Matsumoto K et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: Results from an international cohort. *BJU Int*. 2011;108(3):406–12.
99. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):301–8.
100. Rouprêt M, Smyth G, Irani J et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol*. 2009;27(1):81–8.
101. Ong AM, Bhayani SB PC. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol*. 2003;Oct(170(4 Pt 1)):1301.
102. Adibi M, Youssef R, Shariat SF et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: Comparison over the three decades. *Int J Urol*. 2012;19(12):1060–6.
103. Simone G, Papalia R, Guaglianone S et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol*. 2009 Sep;56(3):520–6.
104. O'Brien T, Ray E, Singh R et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):703–10.
105. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):776–83.
106. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*; 2010 Jan;75(1):118–24.
107. Kondo T, Nakazawa H, Ito F et al. Impact of the Extent of Regional

- Lymphadenectomy on the Survival of Patients With Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *J Urol*. 2007;178(4):1212–7.
108. Kondo T, Tanabe K. Role of lymphadenectomy in the management of urothelial carcinoma of the bladder and the upper urinary tract. *Int J Urol*. 2012;19(8):710–21.
 109. Audenet F, Yates DR, Cussenot O et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol*; 2013 May;31(4):407–13.
 110. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol*. 2010 Oct;58(4):581–7.
 111. Matin SF, Margulis V, Kamat A et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer*; 2010 Jul;116(13):3127–34.
 112. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol*; 2009 Sep;182(3):900–6.
 113. Vassilakopoulou M, De La Motte Rouge T, Colin P et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): Results from a large multicenter collaborative study. *Cancer*. 2011;117(24):5500–8.
 114. Birtle AJ, Lewis R, Johnson M HE. Time to define an international standard of postoperative care for resected upper urinary tract transitional cell carcinoma (TCC) - Opening of the Peri-Operative Chemotherapy Versus Surveillance in Upper Tract Urothelial Cancer (POUT) Trial. *BJU Int*. 110(7):919–21.
 115. Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG et al. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol*. 1998;160(3 Pt 1):703–6.
 116. Huang Y-C, Chen M-F, Shi C-S et al. The Efficacy of Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Patients with pT3N0M0 Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*; 2015 Aug;194(2):323–9.
 117. Czito B, Zietman A, Kaufman D et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol*; 2004;172(4 Pt 1):1271–5.
 118. Jeldres C, Sun M, Isbarn H et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. *Urology*; 2010 Feb;75(2):315–20.
 119. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*; 2009 Nov;182(5):2177–81.
 120. Yafi FA, Novara G, Shariat SF et al. Impact of tumour location versus

- multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: A homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int.* 2012;110:7–13.
121. Lughezzani G, Burger M, Margulis V et al. Prognostic Factors in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinomas: A Comprehensive Review of the Current Literature. *Eur Urol.* 2012;62:100–14.
 122. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H et al. The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. *Eur Urol.* 2012 Feb;61(2):245–53.
 123. Williams AK, Kassouf W, Chin J et al. Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*; 2013 Oct;31(7):1161–5.
 124. Ehdaie B, Furberg H, Zabor EC et al. Impact of smoking status at diagnosis on disease recurrence and death in upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int.* 2013;111(4):589–95.
 125. Simsir A, Sarsik B, Cureklibatir I et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: Stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(4):1039–45.
 126. Berod AA, Colin P, Yates DR et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: Results from a national multi-institutional collaborative study. *BJU Int.* 2012;110(11 C).
 127. Martinez-Salamanca JI, Shariat SF, Rodriguez JC et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int*; 2012 Apr;109(8):1155–61.
 128. Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*; 2011 Jul;186(1):66–72.
 129. Lehmann J, Suttman H, Kovac I et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol.* 2007 May;51(5):1281–8.
 130. Fernández MI, Shariat SF, Margulis V et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology*; 2009 Jan;73(1):142–6.
 131. Li C-C, Chang T-H, Wu W-J et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. *Eur Urol.* 2008 Nov;54(5):1127–34.
 132. Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World Journal of Urology.*; 2011. p. 473–80.

133. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int.* 2010;105(12):1672–7.
134. Matsumoto K, Novara G, Gupta A et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: An international study. *BJU Int.* 2011;108(8 B):304–9.
135. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*; 2012 Mar;187(3):845–51.
136. Otto W, Shariat SF, Fritsche HM et al. Concomitant carcinoma in situ as an independent prognostic parameter for recurrence and survival in upper tract urothelial carcinoma: A multicenter analysis of 772 patients. *World J Urol.* 2011;29(4):487–94.
137. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol*; 2012 Jan;30(3):252–8.
138. Pieras E, Frontera G, Ruiz X et al. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int.* 2010;106(9):1319–23.
139. Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y et al. Prognostic effect of urinary bladder carcinoma in situ on clinical outcome of subsequent upper tract urothelial carcinoma. *Urology*; 2011 Apr;77(4):861–6.
140. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 1;27(4):612–8.
141. Novara G, Matsumoto K, Kassouf W et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. *Eur Urol.* 2010 Jun;57(6):1064–71.
142. Godfrey MS, Badalato GM, Hruby GW et al. Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. *BJU Int*; 2012 Sep;110(6):798–803.
143. Colin P, Ouzzane A, Yates DR et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(11):3613–20.
144. Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, et al. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol.* 2010 Apr;57(4):575–81.
145. Seitz C, Gupta A, Shariat SF et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an

- international validation study. *J Urol*; 2010 Nov;184(5):1895–900.
146. Remzi M, Haitel A, Margulis V et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: A multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int*. 2009;103(3):307–11.
 147. Fritsche H-M, Novara G, Burger M et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*; 2012 Sep;30(5):666–72.
 148. Eltz S, Comperat E, Cussenot O et al. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU International*. 2008. p. 532–5.
 149. Compérat E, Roupret M, Chartier-Kastler E et al. Prognostic value of MET, RON and histoprognostic factors for urothelial carcinoma in the upper urinary tract. *J Urol*; 2008 Mar;179(3):868–72.
 150. Scarpini S, Rouprêt M, Renard-Penna R et al. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Urol Oncol*; 2012 Jan;30(2):182–7.
 151. Kosaka T, Kikuchi E, Mikami S et al. Expression of snail in upper urinary tract urothelial carcinoma: prognostic significance and implications for tumor invasion. *Clin Cancer Res*. 2010;16(23):5814–23.
 152. Rouprêt M, Fromont G, Azzouzi A-R et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*; 2005 Jun;65(6):1233–7.
 153. Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*; 2010 Aug;184(2):453–8.
 154. Raman JD, Lin YK, Kaag M et al. High rates of advanced disease, complications, and decline of renal function after radical nephroureterectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig*; 2014;32(1):47.e9–47.e14.
 155. Xion G, Liu J, Tang Q et al. Prognostic and predictive value of epigenetic biomarkers and clinical factors in upper tract urothelial carcinoma. *Epigenomics* 2015 Aug;7:733–44.
 156. Kim M, Moon KC, Choi WS et al. Prognostic value of systemic inflammatory responses in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *World J Urol*; 2015;33(10):1439–57.
 157. Jeldres C, Sun M, Lughezzani G et al. Highly predictive survival nomogram after upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer*. 2010;116(16):3774–84.
 158. Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2012;61(4):818–25.
 159. Yates DR, Hupertan V, Colin P et al. Cancer-specific survival after radical

- nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1083–8.
160. Rouprêt M, Hupertan V, Seisen T et al. Prediction of cancer specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: Development of an optimized postoperative nomogram using decision curve analysis. *J Urol*.; 2013;189(5):1662–9.
 161. Xylinas E, Kluth L, Passoni N et al. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: Development of a clinical decision-making tool. *Eur Urol*. 2014;65(3):650–8.
 162. Seisen T, Colin P, Hupertan V et al. Postoperative nomogram to predict cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with localised and/or locally advanced upper tract urothelial carcinoma without metastasis. *BJU Int*. 2014;114(5):733–40.
 163. Ehdaie B, Shariat SF, Savage C et al. Postoperative nomogram for disease recurrence and cancer-specific death for upper tract urothelial carcinoma: Comparison to american joint committee on cancer staging classification. *Urol J*. 2014;11(2):1435–41.
 164. Fang D, Zhang Q, Li X et al. Nomogram predicting renal insufficiency after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma in the Chinese population: Exclusion of ineligible candidates for adjuvant chemotherapy. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
 165. Ishioka J, Saito K, Kijima T et al. Risk stratification for bladder recurrence of upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int*. 2015;115(5):705–12.
 166. Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2012 Apr;61(4):818–25.
 167. Ku JH, Moon KC, Jung JH et al. External validation of an online nomogram in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;109(5):1130–6.
 168. Rouprêt M, Colin P, Yates DR. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):181–3.
 169. Yakoubi R, Colin P, Seisen T et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol*; 2014 Dec;40(12):1629–34.
 170. Yoon PD, Chalasani V, Woo HH. Use of Clavien-Dindo classification in reporting and grading complications after urological surgical procedures: analysis of 2010 to 2012. *J Urol*; 2013 Oct;190(4):1271–4.
 171. Lin YK, Klatte T, Shariat S et al. Preoperative nomogram to predict perioperative complications after radical nephroureterectomy. *J Urol*.

- 2015;193(4 SUPPL. 1):e63.
172. Lehmann J, Suttman H, Kovač I et al. Transitional Cell Carcinoma of the Ureter: Prognostic Factors Influencing Progression and Survival. *Eur Urol*. 2007;51(5):1281–8.
 173. Lughezzani G, Burger M, Margulis V et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):100–14.
 174. Hashimoto T, Ohno Y, Nakashima J et al. Prediction of renal function after nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(11):1064–8.
 175. Kaag M, Trost L, Thompson RH et al. Preoperative predictors of renal function decline after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int*. 2014;114(5):674–9.
 176. Potretzke AM, Knight BA, Vetter JM et al. Diagnostic Utility of Selective Upper Tract Urinary Cytology: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Urology*; 2016;1–9.
 177. Tian Y, Gong Y, Pang Y et al. Clinical and prognostic value of preoperative hydronephrosis in upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2016 Jan;4:e2144.
 178. Haddad AQ, Leibovich BC, Abel EJ et al. Preoperative multivariable prognostic models for prediction of survival and major complications following surgical resection of renal cell carcinoma with suprahepatic caval tumor thrombus. *Urol Oncol*; 2015;33(9):1–8.
 179. Rieken M, Schubert T, Xylinas E et al. Association of perioperative blood transfusion with oncologic outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(12):1693–9.
 180. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(6):501–7.
 181. Woodford R, Ranasinghe W, Aw HC et al. Trends in incidence and survival for upper tract urothelial cancer (UTUC) in the state of Victoria - Australia. *BJU Int*. 2015;45–9.
 182. Lee JS, Kim HS, Jeong CW et al. The prognostic impact of perioperative blood transfusion on survival in patients with bladder urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *Korean J Urol*. 2015;56(4):295–304.
 183. Kim JK, Kim HS, Park J et al. Perioperative Blood Transfusion as a Significant Predictor of Biochemical Recurrence and Survival after Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer. 2016;1–13.

SUMMARY.

INTRODUCTION.

Upper urinary tract tumors develop from transitional epithelial cells that form the urothelium defined as the epithelium lining the innermost layer of the urinary tract. They are rare tumors that represent approximately 5-10% of urothelial carcinomas and 10% of all kidney tumors. Despite diagnostic and therapeutic advances in recent years, cancer-specific survival of this type of tumor at 5 years is 73%. Given the unpredictable course of this disease, the possible prediction of survival and progression of tumors diagnosed at localized and treated surgically with curative intent stage, survival prediction and progression of tumors diagnosed at localized stages and treated surgically with curative intent would be useful to select patients according to risk and to determine them track to realize, assess uniform enrolling patients in clinical trials or design multimodality treatment adjusted forecasts profiles.

OBJETIVES.

1. Primary: To create a predictive model for overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS) and recurrence free survival (RFS) after identifying prognostic factors for patients with urothelial tract urinary cancer (UTUC) treated with curative surgery including clinical and pathological variables.
2. Secondary:
 - a. To describe the general characteristics in our patients with UTUC.
 - b. To effectively communicate the results of the models created by using nomograms.
 - c. To assess the predictive power of the developed models
 - d. Externally validate two existing models in the literature assessing their predictive performance.

MATERIAL AND METHODS.

Aim, variables and time period of the study: The study includes a retrospective cohort of 180 patients with UTUC that underwent a surgery with curative intent between 1983 and December 2013 at the University Hospital Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares) and Hospital Nuestra Señora de Sonsoles (Ávila). The exclusion criteria were: metastatic disease at diagnosis, histology other than

transitional cell carcinoma and those who died within the first 30 days after surgery.

Variables analyzed: Independent variables were characteristics of the patient, tumor and treatment. Clinical outcomes were time to global overall mortality, cancer-specific mortality and recurrence.

Statistical analysis: Chi-square was used to compare the cohorts of both centers. A descriptive analysis of the study population characteristics was conducted to analyze the variables. Qualitative variables were presented with their frequency distribution in percentage and absolute number. Quantitative variables were described with mean and standard deviation (SD) if they were symmetrical, or with median and interquartile range (IQR) if they were asymmetrical. Survival functions for study variables were estimated with the Kaplan-Meier method. Between groups comparison of survival curves were performed using the Log-Rank test. Proportional hazards assumption was checked using Schoenfeld residual test. Cox multivariate models were fitted following manual backward strategy. Final predictive models were represented as nomograms. To assess the predictive ability of the models, a graphic calibration was performed and discrimination by the index concordance Harrell. External validation of other models was performed computing Harrell concordance index. All hypothesis used tests a type I error $\alpha < 0.05$. Statistical packages used were SPSS v10 and v12.

RESULTS.

1. Death from any cause was noted in 79 patients, death from UTUC was found in 46 patients and progressive disease in 45 patients. Median length follow up, estimated by the inverse Kaplan Meier was 82 months.
2. Overall survival of the series was 80,5% and 68,3% at 2 and 5 years respectively. The cancer-specific survival was 83,9% and 78,3% at 2 and 5 years respectively. We observed a 78,3% RFS and 76,1% at 2 and 5 years respectively.
3. The predictive model for overall survival included age (HR: 2,44 $p = 0,012$), ECOG scale (HR: 2,56 $p = 0,002$), lymphovascular invasion (HR: 2,38 $p = 0,005$) and blood transfusion (HR: 4,29 $p = 0,000$). Furthermore, we include tumor grade and pathological T stage in the nomogram. The model was well calibrated and showed good discriminatory power (Harrell c-index=0,85)
4. The pT stage (HR: 7,72, $p = 0,000$), pathological tumor size (HR: 6,78 $p = 0,000$) and blood transfusion (HR: 11,07 $p = 0,000$) were independent prognostic factors in the cancer-specific survival. Tumor grade was added to the predictive model for CSS. The model was well calibrated and showed good discriminatory (Harrell c-index of 0,93).

5. The predictive model for recurrence free survival (RFS) considered pT stage (HR: 4,88 p = 0,001), pathological tumor size (HR: 4,24 p = 0,001) and blood transfusion (HR: 6,09 p = 0,000) as predictors. As in the previous models, we included tumor grade in the nomogram. The model was well calibrated and showed good discriminatory power (Harrell c-index=0,93).
6. External validation of Yates' model and Cha's nomogram were applied to the cohort of this study. The c-index for RFS at 5 years was 0,808 for the Cha's nomogram. The c-indexes for CSS were 0,706 at 5 years for the Cha's model and 0,711 at 5 years for the Yates' model.

CONCLUSIONS

1. It is possible to develop predictive models for overall survival, cancer-specific survival and disease-free survival with clinical and pathological variables for upper urinary tract tumors undergoing surgical treatment with curative intent.
2. Variables evidenced as independent prognostic factors for overall survival are age, ECOG scale, lymphovascular tumor infiltration and per-postoperative blood transfusion.
3. Variables evidenced as independent predictors of cancer-specific survival and disease-free survival are pT stage, pathological tumor size and per-postoperative blood transfusion.
4. The overall survival predictive model allows discrimination of 85,1% with an acceptable calibration.
5. Predictive models of cancer-specific survival and disease-free survival have a discrimination of 93 % and 93,6% respectively, both having an acceptable calibration.
6. All models created can be communicated efficiently, using a semi-graphical representation that allows immediate application in daily clinical practice.
7. The external validation in our series model to predict cancer-specific survival proposed by Yates, provides a predictive capacity of 71,1%. With the application of the model described by Cha, the predictive value is 70,6% and 80,8% for cancer-specific survival and disease-free survival, respectively.